PETRACHE VÂRTEJ IOANA VÎRTEJ
CĂTĂLINA POIANĂ

GINECOLOGIE ENDOCRINOLOGICĂ

Ediția a III-a
revizuită și completată

ALL

Scanned with OKEN Scanner

GINECOLOGIE ENDOCRINOLOGICĂ
Petrache Vârtej, Ioana Vîrtej, Cătălina Poiană

Copyright © 2000, 2003, 2010 – Editura **ALL**

Toate drepturile asupra prezentei ediţii aparţin Editurii **ALL**.
Nicio parte din acest volum nu poate fi copiată fără permisiunea scrisă a editurii.
Drepturile de distribuţie în străinătate aparţin în exclusivitate editurii.

Copyright © 2000, 2003, 2010 – **ALL**

All rights reserved.
The distribution of this book outside Romania,
without the written permission of **ALL** is strictly prohibited.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale
VÂRTEJ, PETRACHE
Ginecologie endocrinologică / Petrache Vârtej, Ioana Vîrtej, Cătălina Poiană. – Bucureşti: Editura **ALL**, 2010
Bibliogr.
ISBN 978-973-571-956-2

I. Vîrtej, Ioana
II. Poiană, Cătălina

618.1:616.4

Colaborator: Dr. **Vîrtej Anca**, asistent universitar, Facultatea de medicină dentară, UMF „Carol Davila", Bucureşti
Capitolul: Influenţe hormonale la nivelul cavităţii bucale. Gingivitele, parodontopatiile. Conceptul de imunoendocrinologie

Editura **ALL**: Bucureşti, Bd. Constructorilor nr. 20 A, sector 6, cod 060512
Tel.: 021 402 26 00
Fax: 021 402 26 10

Departamentul distribuţie: Tel.: 021 402 26 33; 021 402 26 30
Comenzi la: comenzi@all.ro
URL: http://www.all.ro

Redactor: dr. Bianca Vasilescu
Coperta: Alexandru Novac

Scanned with OKEN Scanner

PETRACHE VARTEJ IUANA VIRTEJ
CĂTĂLINA POIANĂ

GINECOLOGIE ENDOCRINOLOGICĂ

Ediția a III-a
revizuită și completată

Colaborator: dr. ANCA VÎRTEJ

Scanned with OKEN Scanner

A. PARTEA GENERALĂ **1**
I. Locul ginecologiei endocrinologice în peisajul medicinei moderne 1
II. Elemente de biologie moleculară pentru clinicieni 5
1. Structura chimică a materialului genetic. Biosinteza acizilor nucleici 6
2. Transmiterea ereditară a mesajului genetic – expresia genelor 7
3. Tehnici de biologie moleculară 9
4. Aplicaţii clinice ale biologiei moleculare 11
III. Aspecte de biologie moleculară ale apoptozei la nivelul structurilor aparatului genito-mamar. Reglarea hormonală a apoptozei 12
IV. Consideraţii generale asupra biosintezei, metabolismului şi mecanismului de acţiune a hormonilor 17
V. Metode de diagnostic în ginecologia endocrinologică 27
1. Anamneza 27
2. Examenul obiectiv 32
A. Examenul general 32
B. Examenul genital. Particularităţi ale examenului genital în ginecologia endocrinologică 36
C. Tactul rectal 37
3. Metode de explorare ginecologică 38
4. Sânul 56

B. ELEMENTE DE FIZIOLOGIE REPRODUCTIVĂ ŞI PATOLOGIE GINECOLOGICĂ **67**
I. Fiziologia aparatului genital feminin. Gonadostatul. Axul hipotalamo-hipofizo-ovarian. Elemente de psihoneuroendocrinologie 67
1. Hipotalamusul 68
2. Hipofiza 73
3. Ovarul 77
II. Ciclurile sexuale 79
1. Ciclul ovarian 80
2. Ciclul uterin. Ciclul menstrual. Menstruaţia 83
3. Ciclul vaginal 87
4. Ciclul tubar 88
5. Ciclul mamar 88
6. Alte modificări ciclice 88
III. Tulburări prin insuficienţă şi exces de flux menstrual 89
1. Tulburări prin insuficienţă de flux menstrual 90
A. Amenoreea 90
Anovulaţia. Sindromul ovarelor polichistice virilizante 103
Hirsutismul 110
Hiperprolactinemia 117
Obezitatea 121
B. Hipomenoreea 126
C. Oligomenoreea 126
2. Tulburări prin exces de flux menstrual 126
A. Hipermenoreea 129
B. Polimenoreea 129

Scanned with OKEN Scanner

IV. Tulburări de sensibilitate ale aparatului genital 131
1. Algiile pelviene ritmate de ciclul menstrual 131
A. Dismenoreea 131
B. Sindromul intermenstrual 134
C. Sindromul premenstrual 134
2. Algiile pelviene cronice neritmate ale ciclului menstrual 136
V. Fiziologia şi fiziopatologia etapelor biologice din viaţa sexuală 137
1. Pubertatea fiziologică şi patologică 137
A. Pubertatea fiziologică 140
B. Pubertatea patologică 142
C. Noţiuni elementare de ginecologie infantilă şi a adolescentului 145
2. Menopauza 156
A. Fiziologia menopauzei 156
B. Studiul clinic 158
C. Manifestările patologice 158
D. Tratament 160
3. Senescenţa 162
4. Tratamentul hormonal substitutiv (THS) în postmenopauză 163
5. Stadiile îmbătrânirii reproductive, procesul de ageing al aparatului genital feminin. Elemente de ginecologie geriatrică 195
A. Senescenţa aparatului genital feminin 202
B. Tulburări distrofice 214
C. Investigaţii clinice şi paraclinice în ginecologia geriatrică 222
VI. Diferenţierea sexuală normală şi patologică 223
1. Sexul genetic 224
2. Cromozomii sexuali 226
3. Sexul gonadal 229
4. Sexul organelor genitale interne 233
5. Anomalii ale diferenţierii sexuale 241
A. Tulburări ale diferenţierii gonadale şi anomalii ale cromozomilor sexuali 242
B. Tulburări ale diferenţierii sexuale genitale 253
C. Pseudohermafroditismul masculin 256
6. Anomalii ale diferenţierii ductale 264

C. ENDOCRINOLOGIA PARTURIŢIEI 268
I. Endocrinologia sarcinii 268
II. Determinismul travaliului 276
III. Endocrinologia lăuziei 296
1. Fiziologia lactaţiei 297
2. Patologia lactaţiei 307

D. PATOLOGIA OVARIANĂ CORELATIVĂ (SINDROMUL ENDOCRINO-GINECOLOGIC AL ENDOCRINOPATIILOR) ... 310
I. Reproducerea şi tiroida 310
1. Hipertiroidismul 312
2. Hipotiroidismul 318
II. Sindromul endocrino-ginecologic în alte endocrinopatii 325

Scanned with OKEN Scanner

E. PATOLOGIE ENDOCRINODEPENDENTĂ 330
I. Fibromul uterin 330
II. Endometrioza 348
III. Cancerul de corp uterin 366
IV. Cancerul mamar 373
V. Mola hidatiformă. Corioepiteliomul 399
VI. Influenţe hormonale la nivelul cavităţii bucale. Gingivitele, parodontopatiile. Conceptul în imunoendocrinologie 404

F. TUMORI HORMONO-SECRETANTE 430
I. Tumori ovariene hormono-secretante 430
II. Tumori suprarenaliene hormono-secretante 438

G. ASPECTE ENDOCRINE ALE STERILITĂŢII ŞI INFERTILITĂŢII 441
I. Avortul 441
1. Avortul spontan. Avortul endocrin 442
2. Avortul provocat 450
3. Avortul terapeutic 457
II. Sarcina extrauterină 461
III. Sterilitatea conjugală. Cuplul steril 478
1. Sterilitatea feminină 481
2. Sterilitatea masculină 505
IV. Procrearea Medical Asistată (PMA) 513
1. Inducerea ovulaţiei 513
2. Tehnici de Procreare Medical Asistată 520

H. CONTRACEPŢIA HORMONALĂ 529
I. Contracepţia temporară 529
1. Contracepţia hormonală orală 533
2. Contracepţia hormonală injectabilă 544
3. Implanturile subdermice 544
4. Contracepţia hormonală prin dispozitive intrauterine sau vaginale 545
II. Contracepţia definitivă 546

I. DE LA SEXUALITATEA NORMALĂ LA SEXUALITATEA PATOLOGICĂ 550
I. Sexualitatea normală. Probleme biologice şi psihosociale ale sexualităţii 551
II. Sexualitatea patologică. Viaţa psihosexuală patologică, masculină şi feminină 565

J. BIORITMURI ÎN REPRODUCEREA UMANĂ 585
I. Bioritmicitatea funcţiei de reproducere 586
II. Mecanisme ale bioritmicităţii 601

K. HORMONOTERAPIA ÎN GINECOLOGIE. GHID TERAPEUTIC 607

BIBLIOGRAFIE 632

Scanned with OKEN Scanner

A. PARTEA GENERALĂ

I. Locul ginecologiei endocrinologice în peisajul medicinei moderne

Ginecologie endocrinologică sau *endocrinologie ginecologică*? Care dintre aceste denumiri este mai corectă?

Deoarece în ambele situaţii este vorba de un domeniu interdisciplinar care este tributar în aceeaşi măsură atât ginecologiei, cât şi endocrinologiei, considerăm că ambele denumiri sunt corecte.

Într-adevăr, această subspecialitate se ocupă de studiul morfologiei, fiziologiei şi patologiei gonadelor, precum şi de relaţiile acestora cu tractul genital feminin şi celelalte glande endocrine.

Această subspecialitate este utilă, în egală măsură, atât ginecologilor, cât şi endocrinologilor.

În medicina modernă, endocrinologia este absolut indispensabilă fiecărui ginecolog, fără cunoaşterea biosintezei, metabolismului şi mecanismului de acţiune a hormonilor, ginecologia fiind astăzi de neconceput.

În acelaşi timp, în tabloul clinic al bolilor endocrine la femei, tulburările funcţionale ale tractului genital feminin sunt frecvente şi, de aici, importanţa unei anamneze corecte a fiziologiei şi patologiei utero-ovariene, ca şi obligativitatea examenului ginecologic.

Nu întâmplător regretatul academician Ştefan Milcu vorbea despre sindromul endocrino-ginecologic, ale cărui elemente se regăsesc, mai mult sau mai puţin pregnant, în toate endocrinopatiile, de la pubertate şi până la menopauză.

Este suficient să amintim aici doar patologia ovariană şi a tractului genital apărută în cadrul unei acromegalii sau a unei afecţiuni primare tiroidiene.

În această perspectivă, am prezentat succint acest sindrom endocrino-ginecologic, care aparţine, de fapt, endocrinologilor.

Într-adevăr, în practica medicală, endocrinopatia primară, pe fondul căreia apar elementele sindromului endocrino-ginecologic, se adresează iniţial reţelei de endocrinologie şi nu medicului ginecolog.

Scanned with OKEN Scanner

În schimb, am tratat pe larg unele probleme ca avortul, sarcina extrauterină, infertilitatea cuplului şi contracepţia, cu care specialistul ginecolog este confruntat mai mult decât endocrinologul. Iată de ce am preferat termenul de *ginecologie endocrinologică* şi nu pe cel de *endocrinologie ginecologică*, deşi, aşa cum am arătat mai sus, ambele denumiri sunt corecte.

Atât în avort şi sarcina extrauterină, cât şi în infertilitate se regăsesc frecvent unele aspecte hormonale, endocrinologice.

Dacă prezentarea avortului endocrin este perfect justificată şi abordarea avortului provocat are o justificare. Astfel, o tentativă eşuată de avort provocat prin substanţe chimice sau hormoni în perioada de organogeneză poate avea consecinţe nefaste asupra produsului de concepţie, determinând malformaţii, disgenezii gonadale sau stări de intersexualitate (256).

La fel, abordarea sarcinii extrauterine este pe deplin justificată, dozarea fracţiunii β a HCG, metodă de investigaţie hormonală, constituind o etapă importantă de diagnostic, alături de examenul clinic şi ecografic. Vorbind de sarcina extrauterină, trebuie menţionat şi faptul că în etiopatogenia acesteia se incriminează în prezent şi tratamentul cu estroprogestative, care pot produce, după caz, fie un spasm muscular la nivelul istmului tubar (prin estrogeni), fie o inhibare a contracţiilor musculare ale trompei (prin progestativ).

Şi cu aceasta se justifică şi abordarea pe larg a capitolului contracepţiei, în special a celei hormonale, administrarea estroprogestativelor impunând mult discernământ şi prudenţă.

Cât priveşte sterilitatea feminină, sterilitatea de origine hipotalamo-hipofizo-ovariană are o pondere importantă, iar în cadrul asistenţei medicale la procreare, fecundaţia *in vitro* (FIV) a devenit o soluţie, în special în sterilitatea prin obstrucţie tubară. Dar ginecologia endocrinologică a beneficiat din plin de descoperirile ştiinţifice din toate ramurile medicinei, de la biochimie, fiziologie sau farmacologie, până la genetică sau biologie moleculară, care trebuie cunoscute şi de clinicieni.

În această perspectivă, trebuie reţinute câteva dintre aceste descoperiri, care au contribuit la dezvoltarea Ginecologiei Endocrinologice ca subspecialitate, ca disciplină de graniţă, în special după anul 1920.

Astfel, în anul 1923, Allen şi Doisy au evidenţiat legătura dintre structura epiteliului vaginal şi funcţia ovariană.

Între anii 1923 şi 1929, Doisy, Butenand şi Laquer, au izolat hormonii estrogeni, iar între 1931-1934, Allen şi Corner, pe de o parte, şi Hisaw şi colaboratorii, pe de altă parte, au izolat progesteronul.

Tot Corner şi Allen, în anul 1929, au demonstrat transformarea mucoasei uterine sub influenţa progesteronului (256).

În aceeaşi perioadă sunt descoperiţi hormonii gonadotropi hipofizari de către Asheim şi Zondek (prolanul A – FSH şi prolanul B – LH), autori care elaborează şi primul test biologic pentru diagnosticul sarcinii.

Nu trebuie uitat marele merit al profesorului român Gr. T. Popa, care încă din anul 1940, împreună cu Fielding, a descoperit sistemul port hipotalamo-hipofizar, sistem imaginat de profesorul Rainer.

Hormonul de eliberare a gonadotrofinelor (GnRH) a fost extras în anii 1960-1961 de către Harris, McCann, Courier, din ţesutul hipotalamic şi din sângele sistemului port hipofizar.

Scanned with OKEN Scanner

După 10 ani, în anul 1971, Schally şi colaboratorii au reuşit să izoleze şi să sintetizeze acest RH, pe care l-au identificat ca un decapeptid (primind premiul Nobel pentru medicină în 1978 pentru această descoperire).

Nu trebuie omisă nici contribuţia şcolii medicale româneşti la dezvoltarea ginecologiei endocrinologice. Pe lângă profesorul Popa sau profesorul Rainer, trebuie amintiţi Iscovesco, la Paris, şi Parhon şi Dumitrescu, la Bucureşti, care, în primul deceniu al secolului al XX-lea au pus la punct tehnica extractelor de ovar, utilizate în special în patologia metabolică şi vegetativă a menopauzei.

De numele profesorului Parhon se leagă multe alte cercetări, ca de exemplu, cele consacrate sindromului ovarelor polichistice şi virilismului, de care s-a preocupat o lungă perioadă de timp, între 1900 şi 1937 (Dumitrache şi colab.).

În sfârşit, trebuie menţionat şi profesorul Ştefan Milcu, care alături de Aneta Dănilă-Muster, este autorul unui apreciat tratat de endocrinologie ginecologică, apărut în două ediţii.

Alături de endocrinologi, la dezvoltarea şi progresul acestei subspecialităţi în România au contribuit din plin şi ginecologi; vom aminti aici doar o parte din preocupările acestora. Astfel, prof. Aburel s-a preocupat de pubertate şi mecanismul instalării menstruaţiei, ca şi de tulburările prin exces de flux menstrual, făcând şi o excelentă clasificare a acestora. Prof. Stanca a studiat menopauza, rodul studiilor acestuia concretizându-se în monografia „Menopauza". Prof. D. Alexandrescu a avut cercetări legate de amenoree sau ginecologia geriatrică, iar pentru prof. P. Sârbu infertilitatea a fost o preocupare constantă. Prof. N. N. Gheorghiu s-a preocupat de contracepţie (fiind un pionier în acest domeniu în ţara noastră), de ginecologia geriatrică şi de tumorile hormonal-dependente. De patologia tumorală hormonal-dependentă s-a preocupat şi prof. dr. Al. Cristea, studiind şi relaţiile dintre funcţia tiroidiană şi reproducerea umană. Prof. V. Luca s-a preocupat aproape de toate aspectele ginecologiei endocrinologice, de la pubertate şi până la menopauză: menoragiile disfuncţionale, contracepţie, cu studii de neuroendocrinologie, de endocrinologie a sarcinii şi determinismului hormonal al travaliului, studii asupra menopauzei şi nu în ultimul rând, studii asupra bioritmurilor în reproducerea umană, capitol pasionant şi modern al medicinei. Prof. Tr. Rebedea s-a preocupat de patologia tumorală hormonal-dependentă, tulburările de flux menstrual, sexualitate şi de ginecologia infantilă. De ginecologia infantilă s-a preocupat şi prof. Gavrilescu (Iaşi), care a organizat şi Conferinţa Naţională de Obstetrică şi Ginecologie din anul 1977, având ca temă ginecologia juvenilă. Tot la Iaşi, trebuie menţionată şi conf. dr. Ligia Bădărău, cu preocupări multiple în ginecologia endocrinologică, fiind un veritabil promotor al acestei subspecialităţi. La Cluj, trebuie reţinute studiile prof. Coja privind endocrinologia lăuziei şi a lactaţiei, iar la Timişoara menţionăm preocupările prof. Popescu şi prof. Teodorescu privind patologia tumorală hormonal-dependentă. Fără îndoială, exemplificările ar putea fi numeroase.

În altă ordine de idei, înţelegerea patologiei ginecologiei endocrinologice presupune cunoaşterea aprofundată a fiziologiei reproductive, a gonadostatului, a axului hipotalamo-hipofizo-ovarian. Apariţia neuroendocrinologiei, ca subspecialitate tributară atât endocrinologiei, cât şi neurologiei, a contribuit la cunoaşterea şi înţelegerea mecanismelor de control şi reglare a secreţiilor gonadotrope, ca şi a ciclurilor sexuale.

Scanned with OKEN Scanner

Cunoaşterea acestor elemente de fiziologie reproductivă a facilitat şi înţelegerea tulburărilor de flux menstrual, în special a amenoreei, a anovulaţiei şi sindromul ovarelor polichistice şi, de aici, şi a hirsutismului şi obezităţii.

La fel, fiziologia şi fiziopatologia etapelor biologice din viaţa sexuală a femeii, de la pubertate până la menopauză şi senescenţă, constituie o componentă importantă a ginecologiei endocrinologice.

Astfel, o dată cu prezentarea pubertăţii fiziologice şi patologice, sunt prezentate şi elemente de ginecologie infantilă şi a adolescentului, absolut indispensabile medicului practician.

Menopauza este tratată pe larg în acest volum, cu un accent deosebit pe osteoporoză şi tratamentul hormonal de substituţie, ca şi ginecologia geriatrică, senescenţa.

Un loc important îl ocupă în acest volum şi endocrinologia sarcinii, travaliului şi lăuziei, precum şi bioritmurile în reproducerea umană, mai puţin studiate în literatura de specialitate.

De altfel, progresele în cunoaşterea bioritmurilor se datoresc în mare măsură perfecţionării investigaţiilor în endocrinologie, ca şi medicinei cosmice.

Din volum nu sunt omise nici afecţiunile ginecologice endocrin-dependente, ca şi sexualitatea normală şi patologică (libidoul fiind, după Masters şi Jonson, condiţionat hormonal), cu un accent deosebit pe educaţia sexuală, aspect marginalizat până nu demult în literatura românească de specialitate.

Iar pentru a veni în ajutorul medicului practician, în volum este inserat un ghid terapeutic pentru principalele afecţiuni întâlnite în ginecologia endocrinologică.

Dar pentru a trata aceste afecţiuni, trebuie stabilit întâi diagnosticul, în volum fiind prezentate etapele clasice ale diagnosticului, de la anamneză şi examenul clinic, până la cele mai noi investigaţii paraclinice care au permis progresul în această subspecialitate.

Desigur, rămân încă multe probleme insuficient clarificate, de la diferenţierea sexuală şi endocrinologia sarcinii sau determinismul hormonal al travaliului, până la cancerele organelor hormonal-dependente, sânul ocupând un loc important în acest volum.

Aşa cum sublinia academicianul Ştefan Milcu, numai prin colaborarea strânsă dintre cercetători şi clinicieni, dintre ginecologi şi endocrinologi, aceste probleme pot fi în parte clarificate, acest volum adresându-se în egală măsură, atât ginecologilor, cât şi endocrinologilor.

Fără îndoială, apariţia acestei subspecialităţi va conduce şi la formarea de specialişti interdisciplinari, care pot rezolva mai *competent* patologia ginecologiei Endocrinologice.

De altfel, Ministerul Sănătăţii din România, a stabilit ca una dintre competenţele pentru specialităţile de endocrinologie şi ginecologie să fie tocmai această subspecialitate, în prezent Ginecologia Endocrinologică având statut de supraspecializare.

Acest lucru se explică prin faptul că ginecologia endocrinologică este o subspecialitate în plină dezvoltare şi efervescenţă.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, în anul 1986, la Geneva s-a înfiinţat Societatea Internaţională de Ginecologie Endocrinologică, care organizează anual congrese ştiinţifice şi care editează lunar un prestigios jurnal de specialitate.

Şi în ţara noastră s-a înfiinţat, în anul 1998, Societatea Română de Ginecologie Endocrinologică, afiliată la Societatea Internaţională cu sediul la Geneva, societate deschisă atât specialiştilor ginecologi, cât şi endocrinologilor.

II. Elemente de biologie moleculară pentru clinicieni

După Speroff, biologia moleculară este o subspecialitate a ştiinţei care se ocupă de înţelegerea structurii şi funcţiei genomului, complementul complet al acidului dezoxiribonucleic (ADN), macromolecula care conţine întreaga informaţie genetică. În peisajul medicinei moderne, biologia moleculară ocupă un loc de prim ordin, fiind o specialitate în plină dezvoltare şi cu aplicabilitate în toate ramurile medicale, inclusiv în endocrinologie.

Într-adevăr, nu peste mult timp, problemele endocrinologice vor putea fi explicate, diagnosticate şi tratate la nivel molecular, iar determinările tradiţionale ale hormonilor vor fi o practică a trecutului. În prezent, în multe ţări din lume, pe lângă departamentele de obstetrică şi ginecologie, funcţionează secţii de endocrinologie moleculară, ca de exemplu, la Universitatea din Viena. Astăzi, se ştie că moleculele acizilor nucleici intervin atât în depozitarea, cât şi în transmiterea informaţiei genetice.

Dar ce este informaţia genetică? Prin informaţia genetică se înţelege diversitatea capabilă de specificare biologică conţinută în ADN, iar cantitatea totală de informaţie genetică conţinută într-un anumit genom particular constituie mesajul genetic al celulei sau organismului respectiv. Informaţia genetică se supune tuturor legilor teoriei informaţiei din cibernetică (257).

În prezent s-a precizat şi modul în care acidul ribonucleic (ARN) participă la funcţionarea mecanismelor celulare de sinteză a proteinelor, transmiţând informaţiile conţinute în ADN către lanţurile polipeptidice şi proteinele în curs de sinteză. ADN păstrează întreaga cantitate de informaţie genetică a fiecărei celule, fiind capabil să o transmită, după necesităţi, fie mecanismelor de sinteză a proteinelor de către celula respectivă, fie celulelor-fiice. ADN-ul celular se găseşte în interiorul unei formaţiuni specializate, denumită cromatină, care se fragmentează în segmente mai scurte, denumite cromozomi, în cursul mitozei. Întregul mesaj genetic este fragmentat în 23 de perechi de cromozomi. ADN-ul conţine mesajul genetic al celulei respective, formând tiparul după care se va produce, alternativ, fie sinteza unui nou ADN, fie sinteza de ARN care va fi utilizat în sinteza proteinelor – enzime proprii (257).

Scanned with OKEN Scanner

1. Structura chimică a materialului genetic. Biosinteza acizilor nucleici

Informaţia genetică este purtată, depozitată şi transmisă de către molecula acizilor nucleici, adică acidul dezoxiribonucleic (ADN) şi acidul ribonucleic (ARN).

Acidul ribonucleic (ARN) este prezent în celule sub 3 forme:

- acidul ribonucleic mesager (ARN – m);
- acidul ribonucleic de transfer (ARN – t);
- acidul ribonucleic ribozomal (ARN – r).

Din punct de vedere chimic, acizii nucleici sunt macromolecule constituite din mai multe tipuri de macromeri, denumiţi genetic nucleotizi (191).

ADN-ul este materialul genetic care răspunde de codificarea mesajului genetic transmis prin proteine specifice, fiind, deci, cea mai importantă moleculă a vieţii şi mecanismul fundamental al evoluţiei.

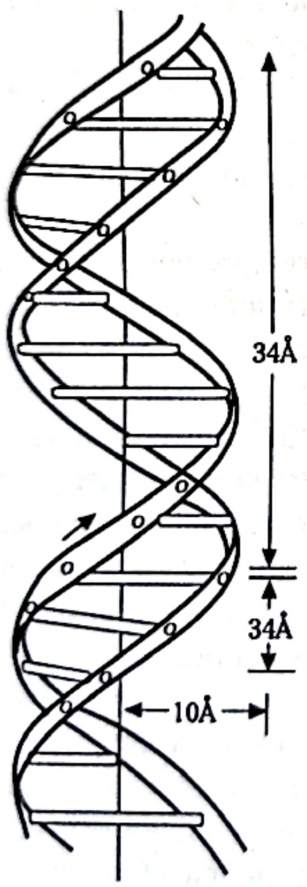


Fig. 1. Modelul structural al moleculei de ADN (după C. Bona).

Genele sunt segmente ale ADN care codifică proteine specifice, împreună cu secvenţele care le flanchează.

ADN-ul este constituit din patru tipuri de macromeri, dispuşi în două lanţuri complementare paralele între ele şi răsucite în dublă spirală (fig. 1).

Mai exact, molecula de ADN este constituită din două lanţuri de dezoxiriboză într-o spirală dublă cu acizi nucleici în interior şi baze nucleare unite în perechi prin legături de hidrogen, adenină cu tiamină şi citozină cu guanină. ARN-ul, format tot din patru tipuri de monomeri, diferă de ADN prin faptul că are un singur lanţ elicoidal, în care zahărul este riboza, iar tiamina este înlocuită cu uracilul. Ca şi în cazul ADN, şi în cazul ARN, legăturile internucleotidice sunt de tip fosfodiesteric.

ARN-m reprezintă, din punct de vedere al structurii şi compoziţiei în nucleotide, imaginea în oglindă a firului de ADN după tiparul căruia a fost sintetizat.

ARN-t este alcătuit din fire scurte (cu o lungime medie de 70 de nucleotide), care se înfăşoară parţial.

ARN-r este localizat în ribozomii citoplasmatici şi nucleari, ca şi în nucleol (191).

Cât priveşte biosinteza ADN, dintre cele trei modele de replicare pentru ADN, conservativă, dispersivă şi *semiconservativă*, se pare că aceasta din urmă este cea mai valabilă.

În replicarea *semiconservativă*, cele două fire de ADN se separă longitudinal unul de altul. Ambele vor folosi ca iniţiatori pentru asamblarea de nucleotide complementare în aşa fel încât fiecare fir să-şi reconstruiască jumătatea lipsă.

Scanned with OKEN Scanner

În acest mod, cantitatea de ADN se dublează, dar îşi păstrează schema de alcătuire.

Sinteza noilor molecule de ADN se efectuează sub acţiunea ADN-polimerazei. Această enzimă catalizează formarea legăturilor fosfodiesterice dintre nucleotidele polimerului. ADN-polimeraza catalizează sinteza noilor lanţuri duplicate, care reformează o spirală dublă cu fiecare din lanţurile originale, aceasta constituind, de fapt, replicarea (383).

În acest mod, fiecare moleculă-fiică va conţine unul din lanţurile părinţilor. Se apreciază astfel, că molecula de ADN prezentă în zigotul fertilizat, trebuie să fie copiată de aproximativ 10^{15} ori în timpul vieţii omului.

ARN-ul este sintetizat în nucleu, după tiparul ADN existent, migrând ulterior în citoplasmă.

Dintre diferitele tipuri de ARN, în privinţa sintezei ARN-r, se admite azi originea nucleară a ARN-r din constituţia ribozomilor nucleari şi citoplasmatici. Sinteza ARN-t nu este clarificată pe deplin, iar în privinţa ARN-m, aceasta reprezintă fracţiunea din ARN-celular care este sintetizată în nucleu (257).

2. Transmiterea ereditară a mesajului genetic – expresia genelor

ARN-mesager migrează din cromozom imediat după ce a fost sintetizat, ajungând la nivelul ribozomilor, de care se fixează.

Rezultă, astfel, o unitate funcţională formată dintr-o moleculă de ARN-m şi ribozomii de care s-a fixat (în număr de 2-6 ribozomi), denumită „ergozom" sau „polizom".

Ribozomii reprezintă suportul pentru sinteza proteinelor, dar devin activi numai după ce au fost uniţi în polizomi de către ARN-m (257).

Pentru a înţelege transmiterea ereditară a mesajului genetic, expresia genelor, este necesară însă cunoaşterea unor elemente privind structura şi funcţiile genelor, în primul rând definirea noţiunii de exon, intron şi codon.

Prin exon se înţelege segmentul unei gene care dă naştere unui produs ARN care codifică o proteină nespecifică.

Intronul este segmentul unei gene care nu este reprezentat în ARN-ul matur şi deci nu codifică proteina.

Codonul reprezintă o secvenţă de trei baze din ARN sau ADN care codifică un aminoacid specific, codonul triplet. Altfel spus, fiecare grup de câte trei ribonucleotide, tripletul ribonucleotidic din ARN-m, determină amplasarea în dreptul său a unui anumit tip de aminoacid pe care îl specifică.

Acest triplet funcţionează ca un veritabil cuvânt de cod şi a fost denumit codon.

Un grup de trei codoni care specifică o oprire a translaţiei ARN-ului în proteină au fost denumiţi codoni de oprire.

Aranjamentul linear al mai multor gene formează un cromozom. O genă este constituită dintr-un segment de ADN care conţine exoni separaţi de introni, respectiv codoni de codificare şi necodificare a nucleotidelor. Cu mici excepţii, o genă produce o proteină.

Scanned with OKEN Scanner

Doar secvenţele de ADN din exoni sunt transcrise în ARN-m şi apoi translate în proteine, în timp ce intronii nu sunt translaţi în produşi proteici.

Aria care va iniţia acţiunea ADN-ului, cum ar fi legarea ADN de complexul hormon-receptor, se numeşte regiunea intensificatorului, iar aria unde începe transcrierea este denumită regiunea promotorului (383).

Dar ce este expresia genelor?

Expresia genelor este un proces complex care include:

- transcrierea ADN spre ARN;
- procesarea ARN pentru a produce ARN-ul mesager funcţional prin îmbinarea intronilor;
- translaţia ARN-ului mesager de pe un ribozom spre un lanţ peptidic;
- procesarea structurală a proteinelor spre forma funcţională.

Prima etapă, transcrierea, este sinteza unui ARN-m cu un singur lanţ dintr-o genă (ADN cu două lanţuri).

Secvenţa de aminoacid a proteinei este codificată în ADN prin codoni. Un singur aminoacid este codificat de fiecare codon, iar ARN-polimeraza sintetizează ARN-mesager citind lanţul de ADN, care este complementar ARN-ului.

În acest fel, ARN este o copie exactă, un fel de imagine în oglindă a celuilalt lanţ ADN, care este denumit şi lanţ complementar al moleculei ADN.

După transcrierea dintr-o genă, ARN se va muta în citoplasmă.

În citoplasmă, regiunile de introni vor fi îndepărtate şi exonii se unesc pentru a produce o moleculă de ARN matură: este procesul de îmbinare ARN.

Urmează translaţia, proces în care ARN-m pleacă de la cromozomul pe care a fost sintetizat spre un ribozom din citoplasmă, unde direcţionează ansamblul aminoacizilor din proteine. Aminoacizii sunt aduşi în acest proces prin moleculele de ARN-t (cu transfer specific). Mai exact, în dreptul primului triplet ribonucleotidic se va insera molecula de ARN-t care aduce primul aminoacid al lanţului polipeptidic în curs de formare.

Apoi, în dreptul următorului grup de ribonucleotide al ARN-m se inseră al doilea ARN-t care va aduce al doilea aminoacid şi procesul continuă până când se completează lanţul. Aminoacizii sunt plasaţi fiecare pe rând, fiind apoi asamblaţi într-un lanţ polipeptidic care va fi eliberat în citoplasmă după desăvârşirea sintezei (257).

Dar mesajul genetic transmis la descendenţi poate fi alterat accidental.

Această alterare accidentală a mesajului genetic transmis la descendenţi, care are ca rezultat apariţia bruscă în noua generaţie a unei configuraţii genetice anormale, este denumită mutaţie (257).

Altfel spus, orice schimbare în secvenţa ADN-ului constituie o mutaţie, substituirea referindu-se la o schimbare într-o singură bază a acidului nucleic.

Substituirea într-un codon poate conduce la încorporarea aminoacidului greşit într-o proteină, având ca rezultat o schimbare sau chiar pierderea funcţiei.

În sfârşit, din îmbinarea improprie a ARN-ului poate rezulta inserţia sau înlăturarea aminoacizilor din produsul proteic final (383).

Scanned with OKEN Scanner

3. Tehnici de biologie moleculară

- **Alăturarea şi tăierea ADN. Producerea moleculelor recombinate de ADN. Producerea sondelor ADN**

Se ştie că replicarea ADN-ului implică sisteme de mai multe enzime.

În anul 1958, a fost izolată ADN-polimeraza, iar ARN-polimeraza în anul 1960.

În anii '60, Werner Arber, Hamilton Smith şi Daniel Nathens au descoperit enzimele pentru alăturarea şi tăierea ADN-ului, pentru care, în anul 1978 au primit premiul Nobel.

Producerea moleculelor recombinate de ADN a fost realizată de Paul Berg de la Universitatea Stanford în anul 1972, care a folosit ligaza şi enzimele endonucleazei de restricţie.

Endonucleaza este o enzimă care sparge legăturile de fosfodiester, tăind molecula de ADN în fragmente, iar endonucleaza de restricţie taie această moleculă de ADN doar în locul cu secvenţe specifice de acizi nucleici.

ADN-polimeraza este o enzimă care aduce nucleotidele singure într-o moleculă de ADN, iar o ADN-polimerază poate îndepărta nucleotidele.

Prin combinarea tratamentului ADN-polimerazei în acţiunea ADN-polimerazei, nucleotidele radiomarcate pot fi introduse într-o moleculă de ADN, producând o sondă ADN. Această sondă ADN detectează cu exactitate o secvenţă de ADN, putând fi comparată cu anticorpul folosit în testele de imunitate.

Într-adevăr, anticorpul fiind specific, poate recunoaşte hormonul împotriva căruia este format.

Transcriptaza reversă facilitează fluxul de informaţii dinspre ADN spre ARN, în sens invers fluxului obişnuit. Transcriptaza reversă, o ADN-polimerază dependentă de ARN, permite copierea oricărei molecule de ARN şi ADN cu un singur lanţ. Acest tip de ADN este denumit ADN complementar, deoarece este imaginea în oglindă a unui ARN mesager.

Analiza de absorbţie a lui Southern. În anul 1975, E.M. Southern, de la Universitatea din Edinburgh, a dezvoltat tehnica absorbţiei ADN-ului din geluri de agaroză pe filtre de nitroceluloză. Reacţia permite fragmentelor de ADN separate prin electroforeză să se îmbine în sonde de ARN radiomarcate şi în felul acesta să fie izolate.

Metoda permite determinarea mărimii fragmentelor de ADN, care sunt identificate prin autoradiografie.

Hibridizarea. Reasocierea a două lanţuri complementare de ADN este denumită hibridizare. Metoda permite ca o zonă specifică a ADN să fie studiată, folosind o sondă ADN radiomarcată specific; ADN-ul complementar, prin această metodă, poate fi hibridizat în ARN-ul său mesager şablon.

Reacţia polimerizării în lanţ (*polymerase chain reaction – PCR*) concepută în anul 1985, este o tehnică al cărui principiu se bazează pe procesul replicării semiconservative, realizându-se amplificarea rapidă şi selectivă a secţiunilor ţintă ADN sau ARN.

Scanned with OKEN Scanner

Datorită simplităţii, rapidităţii, sensibilităţii şi fiabilităţii metodei, PCR a devenit astăzi cea mai frecvent utilizată tehnică în toate domeniile ştiinţelor biologice, producând o adevărată revoluţie în biologia moleculară.

Această metodă a condus la progrese uriaşe în descifrarea organizării structurale şi funcţionale a genomului uman (393).

PCR este o tehnică prin care se amplifică fragmente mici (393), sau zone de ADN în cantităţi destul de mari, ceea ce permite analizarea acestora prin electroforeză sau metode de absorbţie. PCR produce un număr foarte mare de copii ale unei secvenţe specifice de ADN, fără a fi necesară clonarea, fiind o tehnică foarte simplă şi economicoasă. Eşantionul ADN, într-o cantitate infinitezimală (de ordinul a numai câteva nanograme), este introdus într-un tub împreună cu o ADN-polimerază termostabilă, un exces de nucleotizi liberi (un dezoxiribonucleotid trifosfat) şi două oligonucleotide sintetice, cunoscute sub numele de primeri. Secvenţa nucleotidică a primerilor trebuie să fie complementară cu secvenţele ADN care flanchează capetele segmentului ce urmează să fie amplificat.

Activitatea ADN-polimerazei se iniţiază la nivelul primerilor, iar procesul necesită alternativ încălzire şi răcire.

Tehnica PCR a făcut posibil studiul unor cantităţi foarte mici de ADN, fiind suficient chiar şi un singur fragment ADN.

ADN poate proveni din surse foarte variate: celule obţinute prin lavaj bucal sau vaginal, pete de sânge, spermă, material prelevat prin biopsia vilozităţilor coriale etc. S-a reuşit chiar şi amplificarea ADN-ului dintr-o singură celulă extrasă din embrioni în stadiul de 8 celule (393).

Clonarea ADN este o altă tehnică ce a revoluţionat biologia moleculară. Prin clonare se înţelege izolarea unei gene după care apoi se fac copii.

Clonarea genelor sau a fragmentelor de ADN a fost posibilă după ce s-a descoperit că plasmidele care transportă molecule străine de ADN ar putea fi inserate în bacterii, ducând la reproducerea sau replicarea ADN-ului străin.

Pentru a înţelege aceste tehnici, este necesară cunoaşterea câtorva noţiuni.

O bibliotecă ADN este o colecţie de molecule de ADN derivate prin metode de clonare, iar o bibliotecă ADN complementară este o copie ADN a tuturor ARN-m izolate dintr-o anumită celulă sau dintr-un ţesut.

Un vector este o entitate în care se poate insera ADN-ul străin, primii vectori cunoscuţi fiind plasmide bacteriene, molecule de ADN circular care coexistă în citoplasmă cu ADN-ul cromozomial bacterian.

Pornind de la ARN-m, se poate focaliza căutarea unei gene de interes şi nu căutarea întregului genom.

O bibliotecă ADN se poate alcătui folosind o revers-transcriptază.

Moleculele de ADN vor fi apoi inserate într-un vector adecvat şi se pot produce molecule replici.

Prin folosirea sondelor, se poate selecta cercul ADN complementar care corespunde genei de interes.

După Speroff, etapele de bază ale clonării sunt următoarele:

- alegerea unei surse de ADN (genomic sau complementar);
- fragmentarea ADN-ului prin endonucleaze de restricţie;
- inserarea fragmentelor în vectori;

Scanned with OKEN Scanner

- introducerea vectorilor în bacterii;
- colectarea ADN-ului clonat propagat în bacterii pentru a forma o bibliotecă;
- selecţionarea din bibliotecă a secvenţei dorite, care presupune folosirea sondelor nucleotidice.

Aşadar, clonarea ADN înseamnă practic producerea mai multor copii identice ale unui anumit fragment de ADN. De subliniat faptul că această metodă, clonate, se mai poate realiza şi prin folosirea reacţiei polimerizării în lanţ (PCR).

4. Aplicaţii clinice ale biologiei moleculare

Dintre toate tehnicile biologiei moleculare, reacţia polimerizării în lanţ – (PCR) şi clonarea au avut un impact deosebit asupra medicinei, care a beneficiat din plin de aportul acestor două tehnologii.

Astfel, aplicaţiile clinice ale metodei PCR sunt multiple, de la diagnosticul molecular al bolilor genetice şi al predispoziţiei ereditare la unele afecţiuni sau la depistarea mutaţiilor răspunzătoare de apariţia şi progresiunea cancerelor, până la diagnosticul prenatal. Diagnosticul prenatal efectuat pe celulele fetale prezente în sângele gravidei, folosind PCR, a avut un impact deosebit asupra medicinei.

Se cunoaşte că fiecare milimetru de sânge matern conţine câteva zeci sau sute de *eritrocite nucleate fetale*. Acestea pot fi iniţial cuplate cu anticorpi monoclonali şi apoi sortate, obţinându-se populaţii celulare cu o puritate de 90%.

Analiza acestor celule prin PCR permite stabilirea sexului, produşii de concepţie de sex masculin având răspunsuri pozitive la *amorsele* complementare cu o secvenţă – DZYi – specifică cromozomului Y (393).

La fel, PCR face posibil diagnosticul ADN dintr-o singură celulă luată din embrioanele fertilizate *in vitro*.

Cât priveşte clonarea, această tehnică a permis localizarea genelor a numeroşi hormoni.

Astfel, clonarea ADN-ului complementar ARN-ului mesager al hormonului de creştere a permis localizarea genei hormonului de creştere. Gena hormonului de creştere este situată într-o aglomerare de gene, care include şi gena hormonului lactogen placentar. Această aglomerare de gene conţine unităţi multiple de ADN, care sunt omoloage şi predispuse la recombinări, ceea ce conduce la eliminarea unui cromozom şi duplicarea altuia. Gena pentru GnRH de pe braţul scurt al cromozomului 8 a fost izolată şi clonată, iar gena inhibinei, hormonul care inhibă FSH, a fost secvenţionată şi s-a descoperit că este omoloagă cu gena hormonului antimiilerian.

Subunitatea α (alfa) comună gonadotrofinelor TSH, HCG a fost găsită într-o genă care a fost izolată, secvenţionată şi localizată pe cromozomul 6, iar gena subunităţii ß (beta) pentru FSH a fost localizată pe cromozomul 11 p.

Dat fiind faptul că LH şi HCG îşi au originea într-o genă ancestrală comună, poate fi înţeleasă şi acţiunea biologică similară a acestor doi hormoni. Subunităţile beta pentru LH şi HCG derivă dintr-o familie a genelor de pe cromozomul 19 q, diferenţele dintre LH şi HCG putând fi atribuite regiunilor diverse de promotori.

Scanned with OKEN Scanner

Cât priveşte cromozomii X şi Y, anumite dezordini sexuale se datoresc unui schimb între ADN-ul X şi Y, când braţele scurte ale acestor cromozomi se împerechează şi se încrucişează în timpul meiozei.

Cromozomul X este unul dintre cromozomi umani cei mai studiaţi, până în anul 1993 fiind clonate aproximativ 40% din cele 160 de milioane de perechi de bază ale ADN-ului cromozomului X.

O altă aplicare a tehnologiilor biologiei moleculare este crearea unui animal transgenetic prin inserţia unei gene străine într-un embrion.

Gena străină inserată va fi prezentă în multe ţesuturi, iar dacă animalul este fertil, această genă se va transmite ereditar. Animalele transgenetice sunt folosite pe larg, asigurând modele pentru bolile ereditare şi tumorile maligne. La fel, animalele transgenetice dau posibilitatea efectuării de experimente în funcţia genelor, ca de exemplu, transferul genelor noi sau alterate (383).

În concluzie, tehnologiile biologiei moleculare au un aport deosebit la progresul ştiinţelor bio-medicale, având multiple aplicaţii clinice.

III. Aspecte de biologie moleculară ale apoptozei la nivelul structurilor aparatului genito-mamar. Reglarea hormonală a apoptozei

Introducere. Apoptoza reprezintă un concept mult dezbătut astăzi de specialişti din diverse domenii ale medicinei şi biologiei. Etimologic, termenul de apoptoză derivă dintr-un cuvânt de origine greacă utilizat de către Homer în celebra sa Iliadă pentru a descrie **„căderea frunzelor din copaci o dată cu sosirea toamnei"**. Kerr şi colaboratorii folosesc termenul în sens metaforic pentru a defini un nou tip de moarte celulară – moartea programată a celulei sau „sinuciderea celulară" (319).

Definiţie. Apoptoza se defineşte ca un proces fiziologic implicat puternic în păstrarea şi funcţionalitatea normală a diferitelor structuri (compartimente) ale organismelor animale, prin menţinerea stării de diferenţiere a diferitelor tipuri de ţesuturi şi păstrarea numărului de celule în condiţii fiziologice. Ea apare bine reprezentată în embriogeneză, iar mai departe în dezvoltarea ontogenetică şi în menţinerea relativ constantă a numărului de celule la organismul adult. Semnificaţia procesului de moarte celulară în consolidarea structurilor tisulare la organismele animale a fost discutată încă din anul 1951 de către Gluckman în *„Cel death in normal vertebrate ontogeny"*.

Evoluţia oricărui ţesut normal include proliferarea, diferenţierea celulară şi controlul morţii celulare. Morfogeneza tisulară este privită ca un proces complex la care participă structurile de adeziune (joncţiuni celulare şi moleculare de adeziune), membranele bazale, citoscheletul celular, unii receptori membranari, condensarea şi compactarea celulelor, rearanjarea celulelor, răspândirea şi/sau migrarea acestora,

precum şi autoeliminarea celulelor în exces. Procesul morţii celulare programate este considerat un proces determinat genetic, cu semnificaţie morfologică, aflat în opoziţie cu procesul de mitoză din perspectiva reglării dimensiunilor tisulare. Fenomenul apoptotic este astfel esenţial în homeostazia tisulară, pierderea reglării apoptozei fiind implicată în apariţia a numeroase stări patologice inclusiv, neoplazice.

1. Aspecte morfologice. Mecanisme de producere şi reglare

Apoptoza este asociată cu modificări ale diferitelor structuri şi procese celulare. Cele mai caracteristice sunt desigur alterările membranei celulare, clivarea moleculei de ADN şi activarea proteazelor Ice-like care sunt şi markeri utilizaţi în detectarea procesului apoptotic. În mod curent, ea este definită, din punct de vedere morfologic şi biochimic, prin antiteză cu procesul de necroză celulară. Necroza este o formă accidentală a morţii celulare ce survine în câmpurile de celule supuse unor stimuli nociceptivi, cum ar fi hipoxia sau substanţele chimice toxice. În contrast cu procesul de necroză, apoptoza protejează ţesuturile de eventualele substanţe toxice conţinute în celulele distruse şi previne inflamaţia şi alterările tisulare ulterioare. Dacă apoptoza este un proces fiziologic ce afectează o singură celulă, necroza se constituie ca un proces patologic ce antrenează moartea unei populaţii celulare.

Morfologic, apoptoza se defineşte prin compactarea cromatinei şi fragmentarea acesteia (cariorexis), fragmentarea ADN-ului la nivelul nucleozomilor, balonizarea organitelor în stadiile avansate ale procesului, fragmentarea celulei în corpi apoptotici ce vor fi fagocitaţi de celulele vecine sau de macrofage. Celulele ce mor prin apoptoză şi suferă un proces de contracţie rămân intacte până în momentul în care sunt captate de fagocitele normale. Necroza se defineşte în opoziţie prin fragmentarea aleatorie a ADN, dispariţia nucleului (karioliza), afectarea organitelor în stadiile incipiente ale procesului şi eliberarea masivă de enzime lizozomale, urmate în final de dezintegrarea celulei.

Mecanismele efectoare ce conduc la modificări biochimice şi morfologice specifice au fost descrise în anul 1993 de către Mihich. Aceste modificări nucleare ce afectează ADN-ul sunt urmare a activării sau inducţiei unei endonucleaze dependente de ionii de calciu şi magneziu, aspect întâlnit în timocitele din cortex. În alte tipuri de celule, intrarea în apoptoză are ca moment iniţial transcripţia de ADN, apariţia unor specii moleculare de ARNm şi translaţia acestora în proteine. Apoptoza prezintă o serie de trăsături definitorii în ceea ce priveşte sinteza, eficienţa şi mecanismele de desfăşurare. Astfel, se defineşte prin viteză mare, eficienţă şi capacitate de clearance celular care fac ca apoptoza să nu poată fi decelabilă uşor histologic. Studiile efectuate de diferiţi autori indică faptul că moartea celulară programată, respectiv modificările morfologice caracteristice, pot surveni în câteva minute, iar procesele de fagocitoză şi degradare sunt la fel de accelerate, celulele apoptotice putând fi detectate în majoritatea ţesuturilor doar timp de 0,5-2 ore (interval de clearance). Se consideră că celulele apoptotice reprezintă doar vârful vizibil al unui iceberg format din celulele distruse şi eliminate. O altă trăsătură

Scanned with OKEN Scanner

caracteristică a apoptozei este legată de influenţele pe care orice celulă le suportă pe parcursul vieţii, respectiv de anumiţi factori exogeni în lipsa cărora apoptoza nu ar putea avea loc. Celula trăieşte sau moare în funcţie de balanţa dintre aceste influenţe. În cazul în care aceşti factori, care menţin în viaţă celula, sunt insuficienţi, se consideră că se produce o ocupare suboptimală a receptorilor de membrană şi prin mecanisme încă insuficient cunoscute se iniţiază moartea celulei. Exemplul devenit clasic este cel al apoptozei la nivelul precursorilor eritrocitari în măduva osoasă în cazul unui nivel scăzut al eritropoietinei.

Mecanismele moleculare ale procesului de reglare a apoptozei sunt legate de existenţa unui set de gene reglatoare descris de Korsmeyer în 1995. Astfel, s-a demonstrat că oncogenele myc, ras, bcl2, precum şi unele gene supresoare ale creşterii tumorale (p53) pot fi implicate în iniţierea şi blocarea apoptozei. Transcripţia genei c-myc poate induce fie proliferarea continuă, fie apoptoza, în funcţie de existenţa în mediu a unor factori de creştere. Prezenţa în mediu a factorului seric de creştere în mediu induce proliferarea (fibroblaşti imortalizaţi) în urma transcripţiei genei c-myc, în timp ce eliminarea acestuia conduce la reversia celulelor fără moartea lor. Protooncogenele blc2 sunt responsabile de blocarea apoptozei, în timp ce gena p53 are efect opus, inducând apoptoza la nivelul unor celule susceptibile. Pe de altă parte, există şi gene a căror expresie fenotipică iniţiază programul „de sinucidere" al celulei. Sunt citaţi astfel receptorii celulari de suprafaţă Fas, proteazele citoplasmatice printre care enzima de conversie a interleukinei 1ß (ICE).

Mecanismele de intervenţie a genelor reglatoare asupra apoptozei sunt încă discutate; se presupune că ele induc sau represează genele care transcriu proteinele efectoare (endonucleazele). Datele de observaţie experimentală sprijină aceste ipoteze. „Moartea programată celular" este determinată de acţiunea unor stimuli fiziologici. Aceştia sunt, în principal, factori specifici locali şi diferiţi hormoni. Lor li se adaugă factori externi, cum ar fi radiaţiile ionizante, hipertermia, unele medicamente anticanceroase care în funcţie de doză şi momentul acţiunii induc fenomenul de apoptoză, fapt demonstrat de Searle la nivelul unor tumori.

2. Ovarul şi apoptoza

Frecvenţa cu care celulele sunt reînnoite în ţesut pe parcursul existenţei individului adult este variabile de la un ţesut la altul, ceea ce demonstrează că şi apoptoza are expresie variată. Cercetările asupra apoptozei în sistemul endocrin s-au realizat cu precădere la nivelul gonadelor (testicul şi ovar). Atrezia foliculilor ovarieni şi luteoliza sunt mediate de mecanisme ce au caracterele morfo-chimice ale apoptozei.

La nivelul ovarului, „rolul morţii celulare fiziologice" a fost postulat încă din anul 1885 de către W. Flemming, care l-a descris ca un proces de cromatoliză responsabil de degenerarea celulelor epiteliale ale granuloasei în foliculii ovarieni de iepure. Imaginile morfologice ale celulelor afectate de moartea programată surprinse de Flemming includeau condensări nucleare şi celulare, urmate de fragmentare, evenimente cheie definite în cadrul apoptozei în anul 1972 de către Kerr şi colaboratorii.

Scanned with OKEN Scanner

Cel mai bun exemplu de apoptoză la nivel ovarian îl reprezintă modularea celulelor germinative în dezvoltarea ovarului pe parcursul vieţii fetale. În ovarul uman sunt prezente încă de la naştere 2 milioane de ovocite, iar la pubertate se regăsesc în structura acestuia 400 000 de foliculi. Dintre aceştia doar 400 pot evolua pe parcursul vieţii reproductive.

În cazul majorităţii vertebratelor, din momentul în care celulele germinale primordiale (CGP) apar în embrionul timpuriu, mecanismele supravieţuirii fundamentale trebuie să asigure migrarea cu succes a acestor celule de la alantoidă la ţesutul fetal specializat, considerat drept creasta genitală ce se dezvoltă ulterior în gonada adultă.

Apoptoza are un impact important asupra viitorului potenţial reproducător nu numai la nivelul migraţiei CGP, cât şi în procesul de control al eliminării celulare în timpul dezvoltării şi funcţionării gonadelor.

În prezent, cel mai studiat aspect al apoptozei la nivelul gonadelor feminine este legat de pierderea foliculilor prin procesele degenerative ale atreziei.

Este bine cunoscut faptul că apoptoza reprezintă primul mecanism responsabil de iniţierea şi progresia atreziei observat în celulele granuloase somatice care susţin şi hrănesc ovocitele înaintea eliberării lor din folicul în timpul ovulaţiei. Prin comparaţie, eforturile de a înţelege rolul şi reglarea apoptozei în celulele germinative feminine au fost minime.

Involuţia ovogoniei şi ovocitelor în timpul perioadei perinatale nu este mai puţin importantă pentru funcţionarea mai târzie a întregului ovar decât atrezia foliculară post-natală. De fapt, atâta timp cât 2/3 din totalul celulelor germinative feminine potenţiale sunt pierdute, ca o consecinţă directă a apoptozei ovogoniilor şi ovocitelor înainte de naştere, timpul senescenţei reproductive este probabil mult mai afectat de către amploarea involuţiei acestor celule germinative prin atrezie foliculară consecutivă naşterii. O altă latură legată de moartea celulelor liniei germinative are în vedere modificările patologice ale ovocitelor şi accelerarea senescenţei reproductive la femei.

Astfel, mai mult de 99,9% dintre foliculi incluzând ovocite, celulele granuloasei şi tecale sunt îndepărtaţi, proces care face parte integrantă din dezvoltarea ovariană normală. Aspectele morfologice ale atreziei foliculare au fost descrise ca modificări progresive la nivelul tuturor tipurilor de celule din structura foliculului. Semnele precoce ale atreziei constau în apariţia nucleilor picnotici răspândiţi printre celulele granuloasei cu aspect morfologic normal.

În cele mai multe dintre stadiile avansate ale atreziei, viitoarea deteriorare foliculară poate fi observată ca incluzând detaşări ale celulelor stratului granulos de membrană bazală, fragmentarea laminei bazale şi prezenţa detritusului celular în antrumul folicular. S-a raportat, de asemenea, o reducere a sintezei proteice şi a ADN-ului în celulele granuloasei din foliculii atrezici. În timpul atreziei foliculare, au loc modificări meiosis-like la nivelul ovocitelor care, ulterior, vor fi fragmentate, modificări ce sunt însoţite de ruperea conexiunilor ovocit-cumulus. Datele din literatură sugerează faptul că prezenţa apoptozei în ovar prezintă o semnificaţie clinică deosebită. Spre exemplu, multe dintre cazurile de pierderi premature de sarcină pot fi rezultatul unei activări inadecvate a apoptozei la nivelul corpului luteal de sarcină (defect de fază luteală). Atât timp cât progesteronul produs de către corpul luteum este necesar

Scanned with OKEN Scanner

integrităţii endometrului uterin pe parcursul primelor săptămâni ale gestaţiei, o fază luteală deficitară implicând o activare inadecvată a apoptozei la nivelul ovarului poate avea consecinţe directe asupra menţinerii timpurii a sarcinii.

O a doua posibilă aplicaţie clinică a cercetărilor privind apoptoza la nivel ovarian poate fi legată de dezvoltarea unor metode care să reducă depleţia ovocitelor din ovar şi să prevină menopauza naturală, precum şi degenerarea prematură ovariană de cauză necunoscută. Activarea depleţiei celulare controlate la nivelul gonadelor feminine ar putea fi utilizată în scopul dezvoltării unor noi metode contraceptive capabile să inducă sterilizarea (inducerea apoptozei celulelor germinale), să scadă fertilitatea lunară (inducţia apoptozei celulelor granuloasei şi atrezia foliculilor maturi) sau să stopeze sarcina post-concepţie (inducerea apoptozei la nivelul corpului luteum). În sfârşit, cunoaşterea mecanismelor de reglare implicate în moartea celulelor ovariene poate avea un impact deosebit şi pe termen lung în înţelegerea şi posibil şi în descoperirea condiţiilor patologice care conduc la depleţia ovocitelor. Investigaţii preliminarii efectuate pe ovocite de şoarece expuse *in vitro* la diferiţi agenţi chemoterapeutici şi la factori toxici din mediu, cum ar fi unele hidrocarburi aromatice policiclice, au evidenţiat modificări morfologice şi biochimice tipice apoptozei (condensări celulare, fragmentări ale ADN-ului şi ale celulei).

3. Apoptoza la nivelul celulelor epiteliale mamare

La fel de util apare studiul apoptozei în abordarea structurii normale şi patologice a glandei mamare, şi a cancerelor hormonodependente. În structura epiteliului glandei mamare echilibrul dintre proliferare şi apoptoză este sub influenţa directă sau indirectă a hormonilor steroizi ovarieni. În cazul sânului în repaus, numeroşi autori au raportat un peak al proliferării celulelor epiteliale pe parcursul fazei foliculare a ciclului menstrual. Alţi autori însă au regăsit acest peak în cursul fazei luteale. Anderson şi Ferguson au raportat cea mai ridicată rată a celulelor apoptotice în jurul zilei 28 a ciclului lunar. Exprimarea genei bcl-2, responsabilă de inhibarea apoptozei, este maximă la nivelul celulei epiteliale mamare la mijlocul ciclului şi decade rapid, începând cu momentul creşterii numărului de celule apoptotice. Aceste observaţii au sugerat faptul că activitatea genei bcl-2 şi apoptoza în ţesutul mamar sunt direct sau indirect influenţate de hormonii steroidieni ovarieni. Conform acestor ipoteze, perioada premenstruală este caracterizată prin diminuarea rapidă a concentraţiilor serice de progesteron. Studii efectuate *in vitro* pe culturi de celule epiteliale mamare (CEMH) obţinute din mamoplastie de reducţie şi pe linii celulare mamare tumorale (T47D) puse în medii cu *nomegestrol acetat* au demonstrat implicarea progestativelor în reglarea hormonală a homeostaziei epiteliale. Celulele epiteliale normale suferă un proces ridicat de apoptoză, în timp ce celulele provenite din fibroadenoame şi celulele maligne nu răspund printr-o rată mare a apoptozei la stimuli. Se poate considera astfel că pierderea reglării hormonale a apoptozei ar putea fi implicată în formarea fibroadenoamelor, a hiperplaziilor şi cancerelor. Mecanisme similare se pare că au loc tot de o manieră ciclică în faza secretorie tardivă şi în cea menstruală la nivelul endometrului, conducând la proliferarea urmată de îndepărtarea (prin apoptoză) celulelor endometriale. Postimplantare, celulele

Scanned with OKEN Scanner

epiteliale din jurul blastocistului se elimină tot prin apoptoză pentru a crea joncţiunea cu stroma endometrială.

Apare evident că procesul morţii programate a celulei poate fi accelerat sau inhibat sub influenţa hormonilor şi este un proces în care este implicat un set de 11 gene din genomul celulei.

INDUCTORI AI APOPTOZEI	
În cadrul mecanismelor fiziologice	
Hormoni	Glucocorticoizi, hormoni sexuali
Lipsa unor hormoni/factori de creştere	bcl-2 mediat
Factori de creştere/citokine	TGF-β, TNF (Fas ligand)
Chimioterapie	Majoritatea medicamentelor citotoxice
Pierderea matricei de ataşare	
În situaţii patologice	
Radicali liberi	Oxigen sau azot, H_2O_2
Celulele T citotoxice	Receptori Fas/TNF şi granzyme b
Iradiere	p 53 mediat
Agenţi chimioterapeutici	
Oncogene	Myc, Max, Mad, Fos
Supresori tumorali	p 53
INHIBITORI AI APOPTOZEI	
Hormoni trofici	
Hormoni steroizi	
Factori de creştere	CSF_s, IGF-I, NGF
Citokine	Majoritatea interleukinelor – TMF
bcl-2, bcl-x_L	
Matricea extracelulară	
Inhibitori ai cistein proteasei	Caspase
Blocanţi ai canalelor de Ca^{2+}	
Inhibitori ai calpainei	
Proteine virale	Adenovirus E1B 19kD Baculovirus p53 şi IAP Virusul pox al vacii CrmA (serpin) Virusul Epstein BHRF1 şi LMP-1

IV. Consideraţii generale asupra biosintezei, metabolismului şi mecanismului de acţiune a hormonilor

În definiţia clasică, hormonii sunt substanţe endogene care călătoresc de la un ţesut specific, de unde sunt eliberaţi în ţesutul sangvin, la nivelul celulelor, unde îşi exercită efectele caracteristice.

BIBLIOTECA JUDEŢEANĂ „GH. ASACHI"

Hormonii servesc la transferul informaţiei între celule sau compartimente celulare, reglând procesele metabolice mediate pe cale enzimatică la nivelul celulelor ţintă. În acest sens, hormonii acţionează prin modificarea concentraţiei sau activităţii enzimatice, îndeplinind următoarele roluri:

- reglarea funcţiei diferitelor organe şi sisteme, ca de exemplu, funcţia reproductivă a organelor genitale;
- menţinerea homeostaziei – de exemplu, prin menţinerea nivelului normal al glicemiei;
- adaptarea răspunsului imun la stres intens fizic, sau psihic;
- promovarea dezvoltării şi maturării fizice şi psihice (362).

Hormonii se sintetizează, în primul rând, în glandele endocrine, care au o structură complexă, de unde sunt eliberaţi în circulaţia sangvină.

Pe lângă glandele endocrine, cum este hipofiza, sunt descrise acumulări de celule endocrine, care nu constituie organe independente, dar care sunt părţi componente ale unor organe, aşa cum sunt straturile celulare tecale şi granuloase de la nivelul foliculilor ovarieni (362).

Unele celule nervoase, cum sunt aşa – zisele arii nucleare, nucleii hipotalamici, produc de asemenea hormoni.

Informaţia hormonală circulă pe diferite căi în organism, în primul rând prin ţesutul sangvin. În acest mod se pot acoperi distanţe lungi în organism, putându-se vorbi de o autentică odisee a informaţiei hormonale (383).

În majoritatea cazurilor, acest sistem de comunicare hormonală este reglat de sistemul hipotalamo-hipofizar, care trebuie considerat ca centrul reglator superior al funcţiei glandelor sexuale.

Transmiterea informaţiei hormonale se poate face însă şi local, mesajul hormonal fiind transmis direct între celulele alăturate. La fel, în cadrul unei celule, structurile acesteia pot comunica între ele, unele celule având capacitatea de autoreglare (362).

Pentru a exprima aceste forme de comunicare imediată, în limbajul medical modern se folosesc următorii termeni:

- **comunicare paracrină,** care reprezintă comunicarea intercelulară, care se obţine prin difuzia locală a substanţelor regulatoare de la o celulă la celulele alăturate (contiguitate);
- **comunicare autocrină,** care semnifică o comunicare intracelulară, prin care o celulă produce substanţe regulatoare care acţionează pe receptorii de pe o suprafaţă sau din interiorul aceleiaşi celule;
- **comunicare intracrină,** care este o formă de comunicare intracelulară, prin care substanţele nesecretate se legă de receptori intracelulari (383).

Hormonii au structuri chimice diferite, iar efectul lor este selectiv, un hormon acţionând doar pe o singură celulă ţintă. Pentru a-şi realiza acţiunea, hormonii au moduri speciale de legare de receptorii hormonali, după principiul „cheie-broască" (362).

Hormonii sexuali sunt reprezentaţi de un număr de hormoni steroizi. Printre alte efecte, aceştia sunt responsabili de reglarea, reproducerea şi dezvoltarea caracteristicilor sexuale secundare, masculine şi feminine.

Scanned with OKEN Scanner

Ovarul uman normal produce toate cele trei clase de steroizi sexuali: estrogeni, progestogeni şi androgeni.

Estrogenii şi progestogenii sunt hormonii sexuali feminini, androgenii sunt hormonii sexuali masculini. Hormonii sexuali masculini şi feminini pot fi produşi atât în organismul bărbatului, cât şi al femeii. Astfel, mici cantităţi de hormoni masculini sunt prezenţi în mod constant în organismul femeii, după cum în organismul bărbatului sunt prezenţi şi hormoni feminini, sperma conţinând estradiol.

Cei mai importanţi estrogeni endogeni sunt estradiolul, estrona şi estriolul, activitatea lor biologică scăzând în această ordine.

Cel mai important progestogen endogen este progesteronul, denumit şi hormon luteal sau hormon progestaţional. Cei mai importanţi androgeni naturali sunt testosteronul, androstendionul şi androsteronul, androgenii fiind precursorii biosintezei estrogenilor.

Din punct de vedere cantitativ, cel mai important hormon androgen la femeie este androstendionul (362).

Pentru a înţelege mecanismul biosintezei hormonilor, este absolut necesară cunoaşterea câtorva noţiuni de chimie organică.

Noţiuni elementare de chimie organică. Hormonii sexuali, steroizii, sunt compuşi organici, chimia organică fiind chimia atomului de carbon şi a compuşilor săi.

Atomii de carbon (C) se combină între ei şi cu alţi atomi ai altor elemente, în special cu hidrogenul (H).

Carbonul este tetravalent, fiecare atom formând patru legături.

La fel, carbonul poate forma legături simple, duble sau triple, care se notează simbolic. Natura acestei legături (simplă, dublă sau triplă) între diferiţi atomi este importantă petru responsivitatea unui compus organic. Un mod mai simplu de a nota structura compuşilor organici este acela în care atomii de carbon şi atomii de hidrogen legaţi de aceştia nu mai sunt specificaţi, iar pentru a arăta poziţia individuală a fiecărui atom de carbon, aceştia sunt numerotaţi consecutiv (362).

Compuşii alcătuiţi exclusiv din carbon şi hidrogen sunt denumiţi hidrocarburi, formând structura de bază a tuturor compuşilor organici.

Atomii de carbon pot fi combinaţi între ei în diferite moduri, rezultatul fiind o varietate mare de structuri carbonice, sub formă de lanţuri (catene) sau inele.

Lanţurile de carbon legate de un sistem inelar sunt denumite catene laterale.

În sfârşit, unul sau mai mulţi atomi de carbon din structura hidrocarburilor pot fi înlocuiţi de atomii altor elemente, rezultând grupări funcţionale. În felul acesta, reacţiile chimice (construcţia, conversia sau degradarea diverşilor compuşi) sunt atribuite responsivităţii acestor grupări funcţionale (362).

Hormonii sexuali şi colesterolul. Toţi hormonii steroidieni au o structură de bază similară, cu mici diferenţe din punct de vedere chimic, dar care determină modificări importante în activitatea lor biochimică.

Structura de bază a tuturor steroizilor este derivată din steran sau gonan.

Compuşii care derivă din steran sunt cunoscuţi sub denumirea generală de steroizi.

Steranul este un sistem inelar format din 17 atomi de carbon. Acest sistem constă din 4 inele interconectate, din care 3 nuclei de ciclohexan şi un inel de ciclopentan.

Scanned with OKEN Scanner

Acest compus care nu se întâlneşte în natură este denumit ciclopentanoperhidrofenantren.

Inelele individuale sunt notate cu literele A – D, conform nomenclaturii internaţionale, iar atomii de carbon sunt numerotaţi consecutiv, începând cu inelul A (362).

Elementele distinctive ale fiecărui steroid, care influenţează şi efectul biologic al acestora, sunt:

- numărul atomilor de carbon;
- grupările funcţionale ale structurii steroidului;
- tipul de legătură între atomii de carbon;
- aranjamentul spaţial al inelelor între ele (362).

Colesterolul, substanţa – mamă din care derivă steroizii sexuali, este un steroid format din 27de atomi de carbon (fig. 2).

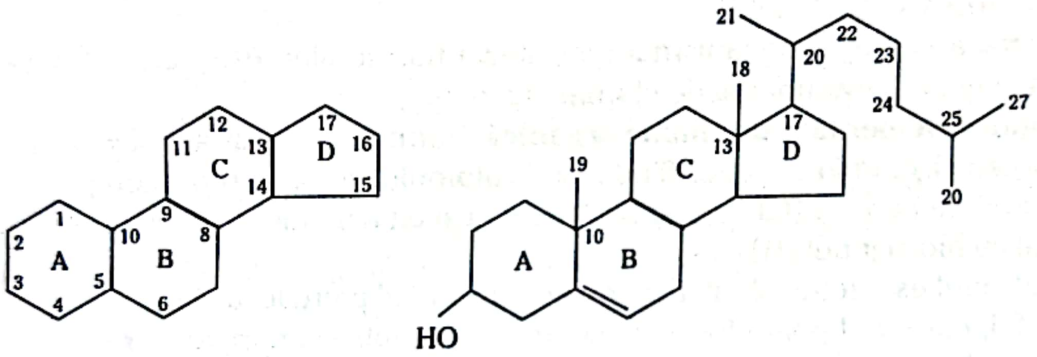


Fig. 2. Structura steranului şi a colesterolului.

Poartă o grupare metil (CH_3) la C_{10}, C_{13}, catena laterală de la C_{17} fiind formată din 8 atomi de carbon.

Inelul A poartă o grupare hidroxil (OH) la C_3, iar între C_5 – C_6 din nucleul B există o dublă legătură.

Cei 6 steroizi se împart în trei grupe principale, în funcţie de numărul de atomi de carbon pe care-l posedă.

Astfel, progesteronul este un steroid cu 21 de atomi de carbon, care diferă de colesterol prin lungimea şi structura catenei laterale de la C_{17}.

Aceasta constă doar din doi atomi de carbon, cu o legătură de tip ceto. Nucleul A are ca grupare funcţională o funcţie ceto la C_3, iar legătura dublă este mutată de la nucleul B la nucleul A.

Androgenii aparţin steroizilor cu 19 atomi de carbon, care, în locul catenei laterale, au o grupare funcţională (o grupare ceto sau hidroxil la C_{17}).

În cazul androstendionului şi testosteronului, nucleul A are o grupare ceto, precum şi o dublă legătură, care lipseşte din structura androsteronului.

Estrogenii produşi în organism sunt steroizi cu 18 atomi de carbon, care nu prezintă gruparea metil la C_{10}. Ceea ce este comun la toţi estrogenii naturali, este inelul aromatic A cu un grup hidroxil. Estrona (E_1) şi estradiolul (E_2) au o grupare ceto sau un grup hidroxil la C_{17}, în timp ce estriolul (E_3) mai are o grupare hidroxil la C_{16} (258) (fig. 3).

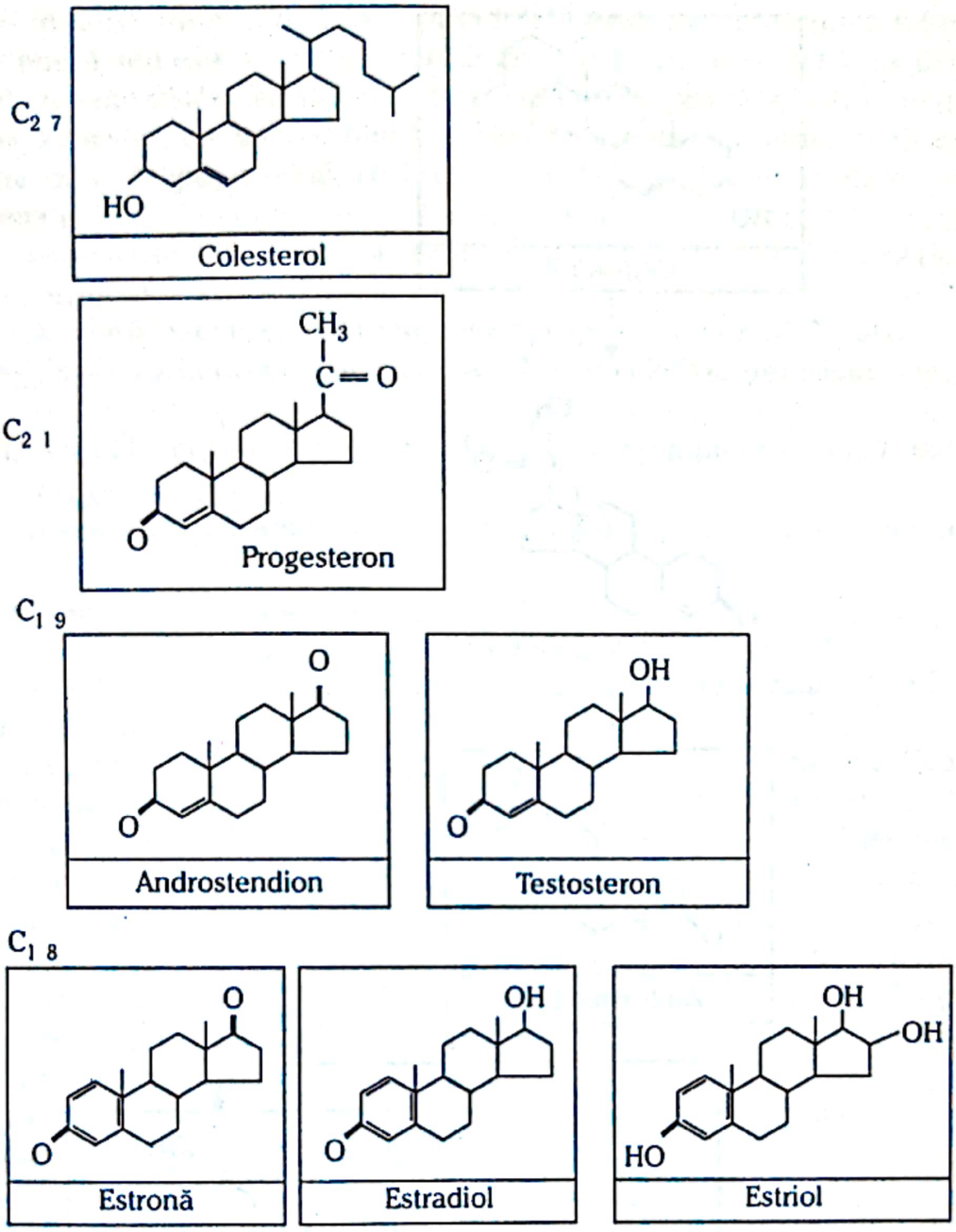


Fig. 3. Structura colesterolului şi a hormonilor steroizi.

Steroidogeneza. Biosinteza hormonilor sexuali

Este marele merit al lui K. J. Ryan şi colab., care au descoperit căile de sinteză a tuturor hormonilor steroidieni.

Aceste căi urmează traseul fundamental existent în toate organele endocrine producătoare de steroizi.

Ovarul uman normal secretă toate cele trei clase de steroizi sexuali, estrogeni, progestogeni şi androgeni, aceştia din urmă fiind precursorii obligatorii ai estrogenilor (383).

Colesterolul este substanţa-mamă a tuturor hormonilor sexuali, indiferent de locul de sinteză (fig. 4).

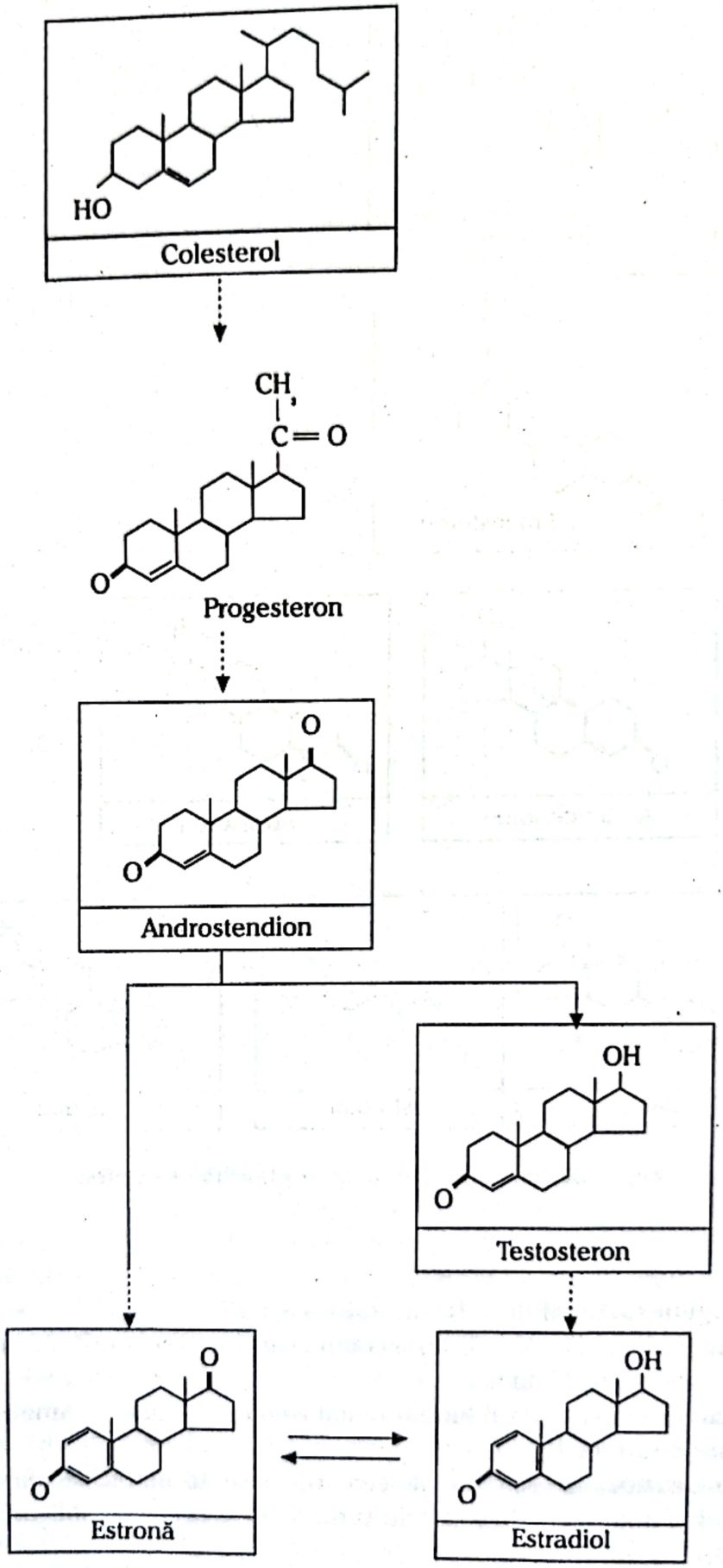


Fig. 4. Biosinteza hormonilor steroizi.

Scanned with OKEN Scanner

Colesterolul din sânge pătrunde în celulele ovariene, unde este folosit în steroidogeneză sau este stocat sub formă esterificată pentru a fi folosit ulterior. Transportorul sangvin al colesterolului este în special o lipoproteină, LDL (*low-density lipoprotein*), care, în concentraţie ridicată, este răspunzătoare de ateroscleroză, spre deosebire de altă lipoproteină, HDL (heigh-density lipoprotein), care reduce ateroscleroza.

În timpul steroidogenezei, numărul de atomi de carbon din colesterol poate fi redus, dar niciodată crescut.

Enzimele steroidogenezei sunt membre ale grupului citocromic P_{450} al oxidazei.

Calea de sinteză a hormonilor sexuali diferă în diferitele faze ale ciclului menstrual (362).

Astfel, în faza foliculară, progesteronul este la început produsul intermediar al sintezei androgenilor.

În organismul feminin, androgenii androstendion şi testosteron sunt precursorii hormonilor estrogeni.

Procesul se desfăşoară pe două căi principale:

- estradiolul (E_2) este produs din androstendion via testosteron;
- estrona (E_1) este produsă din androstendion, dubla săgeată dintre E_1 şi E_2 arătând convertibilitatea celor doi produşi (fig. 4).

Conversia androgenilor în estrogeni are loc pe cale enzimatică. Cea mai importantă enzimă în acest proces este aromataza, a cărei activitate în celulele granuloasei este indusă de către FSH. Aromatizarea inelului A în cazul estronei (E_1) şi estradiolului (E_2) are loc o dată cu separarea grupării metil din poziţia C_{10}. Aromatizarea este mediată de P_{450} AROM, din grupul citocromic al oxidazei, care se află situată în reticulul endoplasmatic.

Inhibitorii specifici ai P_{450} AROM determină o blocare intensă a producţiei de estrogeni, acest lucru având aplicabilitate clinică în tratamentul cancerului de sân şi al sângerării uterine disfuncţionale (383).

În faza luteală, biosinteza hormonilor sexuali se opreşte la stadiul de progesteron, concentraţia sangvină a acesteia fiind ridicată.

În a doua fază a ciclului menstrual, doar o mică parte a progesteronului este convertit în estrogeni (362).

Trebuie reţinut faptul că receptorii FSH sunt prezenţi pe celulele granuloasei, fiind induşi chiar de FSH.

În schimb, receptorii LH sunt prezenţi pe celulele tecale şi iniţial absenţi de pe celulele granuloasei, dar, o dată cu creşterea foliculului, FSH induce apariţia receptorilor LH pe celulele granuloase.

Celulele tecale se caracterizează prin activitatea steroidogenetică ca răspuns la LH, producându-se astfel androgenii.

Aromatizarea androgenilor la estrogeni se produce sub acţiunea FSH, în stratul granulos (383).

Celulele tecale şi granuloase secretă peptide, care acţionează atât autocrin, cât şi paracrin.

Dintre aceste peptide, factorii de creştere insulin-like (factorul I de creştere – IGF-I şi factorul II de creştere – IGF-II) sunt similari insulinei ca structură şi funcţie.

Scanned with OKEN Scanner

Atât IGF-I, cât şi IGF-II sunt secretaţi de celulele granuloase. IGF-I amplifică acţiunea gonadotrofinelor şi coordonează funcţiile celulelor tecale şi granuloase. Receptorii IGF-I de pe granuloase sunt crescuţi de către FSH şi LH, iar în celulele tecale, IGF-I creşte steroidogeneza.

Celulele granuloasei conţin de asemenea receptori pentru insulină, iar insulina se poate lega de receptorii IGF. Receptorii IGF-I au o structură similară cu cea a receptorului pentru insulină, având două subunităţi.

Insulina se poate ataşa de subunitatea α şi activează subunitatea β a receptorilor IGF-I şi în acest mod, poate modula funcţiile celulelor ovariene.

Pe lângă factorii de creştere insulin-like, la nivelul ovarului acţionează şi alţi factori de creştere.

Astfel, factorul β de transformare (TGF-β) promovează diferenţierea celulelor granuloase prin amplificarea acţiunii FSH. Factorul de creştere epidermic (EGF), secretat de celulele tecale, determină proliferarea celulelor granuloase, având o acţiune mitagenă, ca şi cele două forme ale factorului de creştere fibroblastic (FGF).

FGF, secretat de granuloasă, modulează în plus activitatea enzimatică implicată în actul fiziologic al ovulaţiei şi este implicat şi în dezvoltarea corpului galben (383).

În steroidogeneză participă şi alţi factori, ca inhibina şi activina.

Activina amplifică acţiunile FSH, iar inhibina amplifică acţiunea LH de stimulare a sintezei androgenilor în celulele tecale. Dar steroidogeneza este modulată de diverşi factori imunologici, în special de citokine. Aceşti factori, care includ interleukina-l, factorul de necroză tumorală şi interferonul, identificaţi în fluidul folicular uman, inhibă stimularea gonadotropinică a steroidogenezei (383)

Transportul sangvin al steroizilor. În sânge, hormonii steroizi circulă legaţi de proteine (binding proteine) care sunt proteine de tip „cărăuş" şi sunt transportaţi, astfel, la distanţă de la locul lor de producere, până la locul de acţiune.

Fracţiunea legată de proteine poate reprezentat aproximativ 99% din cantitatea totală de steroid.

Doar fracţiunea liberă este considerată biologic activă, în timp ce hormonul legat este relativ inactiv.

Cele mai importante proteine de transport sunt:

- sex hormone binding globuline (SHBG), o β-globulină de care sunt legaţi majoritatea steroizilor sexuali;
- albumina (10-40% din steroizi);
- transcortina.

Hipertiroidismul, sarcina şi administrarea de estrogeni cresc nivelul de SHBG, iar corticoizii, androgenii, progestogenele şi hormonul de creştere scad SHBG.

Proteinele de legare au un rol dublu, protejând hormonii de degradare şi conversie şi reglând activitatea lor biologică. Estrogenii sunt legaţi în primul rând de SHBG şi secundar de albumină şi transcortină, iar progesteronul este legat de transcortină şi albumină.

Dintre androgeni, testosteronul este legat, în primul rând, de SHBG, iar androstendionul şi alţi androgeni sunt legaţi în special de albumină şi transcortină (362).

Mecanismul de acţiune a hormonilor sexuali la nivel celular. Mecanismul de acţiune a hormonilor sexuali la nivel celular nu a fost încă elucidat în totalitate.

Scanned with OKEN Scanner

Astăzi se acceptă principiul efectului mediat de receptor, care poate fi explicat după cum urmează:

Hormonii sexuali (care au dimensiuni moleculare relativ mici) străbat cu uşurinţă, prin simpla difuziune, membrana celulară şi apoi pe cea nucleară. La nivelul nucleului, se leagă de o proteină specifică receptorului (fig. 5).

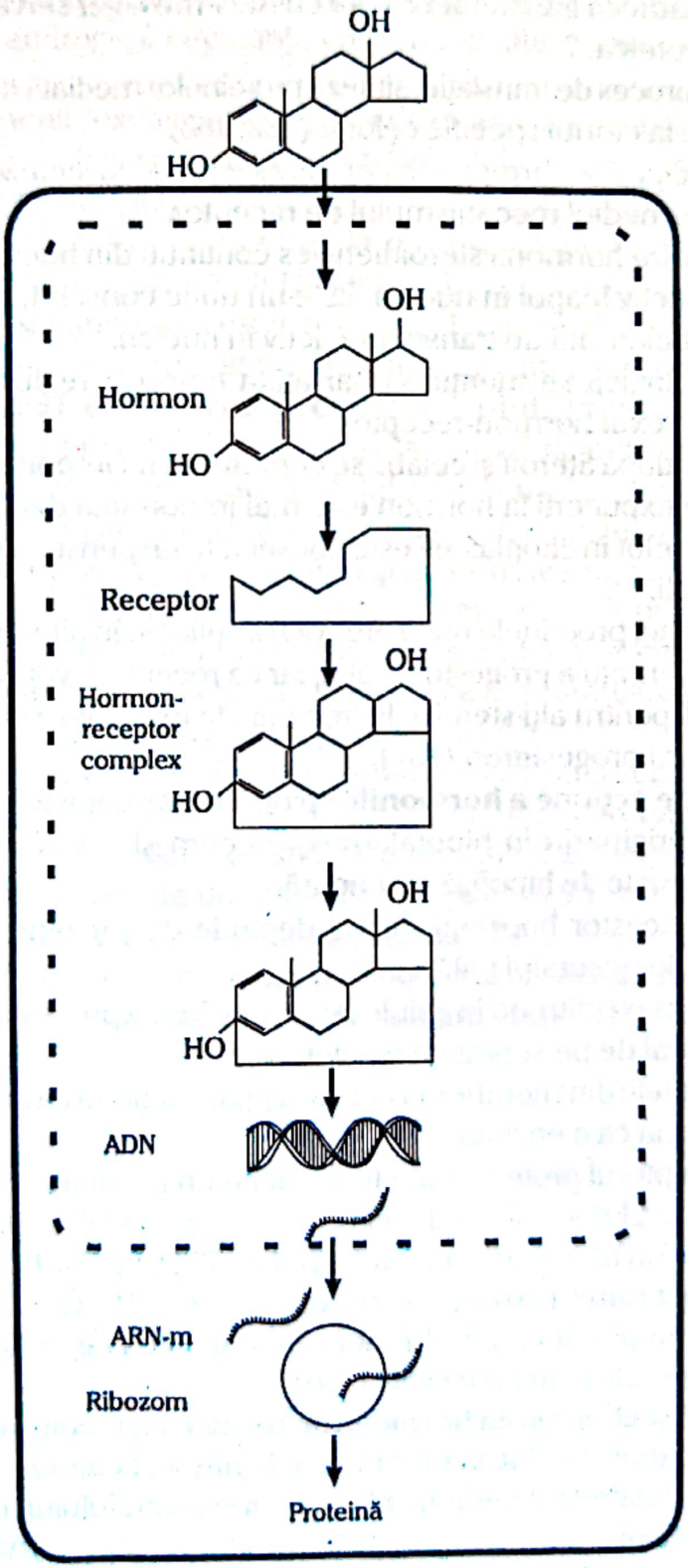


Fig. 5. Mecanismul de acţiune a hormonilor sexuali la nivel celular (modificat după W. Schultz).

Scanned with OKEN Scanner

Ulterior, complexul hormon-receptor se leagă de ADN-ul nuclear, mai exact de locurile specifice de control al genelor hormon-reglate ale ADN, inducând sinteza unei molecule mesagere (ARN-mesager).

ARN-mesager părăseşte apoi nucleul celular, fiind transportat la ribozomi. Începe acumularea ribozomilor în citoplasmă.

Tiparul sau matricea transferată o dată cu ARN-mesager serveşte acum ca bază pentru sinteza proteică.

Este aşa-zisul proces de translaţie, sinteza proteinelor mediată de ARN în ribozomi, ceea ce conduce la efortul specific celular (362; 383).

Acţiunea principală a hormonilor steroizi este reglarea sintezei intracelulare de proteine prin intermediul mecanismului de receptor.

Receptorii pentru hormonii steroidieni ies continuu din nucleu în citoplasmă şi sunt transportaţi activ înapoi în nucleu. Este un trafic constant, difuzia continuă în citoplasmă fiind balansată de transportul activ în nucleu.

Activitatea biologică se menţine doar atâta timp cât regiunea nucleară este ocupată de complexul hormon-receptor.

În felul acesta, după Steroff şi colab., se conturează un important principiu clinic, după care durata expunerii la hormon este mai importantă decât doza.

Sinteza proteinelor în citoplasmă este consecinţa răspunsului celulei la acţiunea hormonilor sexuali.

Astfel, ca enzime, proteinele rezultate vor fi implicate în alte reacţii, ca în sinteza hormonală, de exemplu a progesteronului, iar ca receptori, vor reprezenta viitoare locuri de legătură pentru alţi steroizi. Estrogenii, de exemplu, vor induce formarea de receptori pentru progesteron (362).

Mecanismul de acţiune a hormonilor tropici. Hormonii tropici includ hormonii de eliberare originari din hipotalamus, precum şi o varietate de peptide şi glicoproteine eliberate de hipofiza anterioară.

Specificitatea acestor hormoni tropici depinde de prezenţa unui receptor în membrana celulelor ţesutului ţintă.

Hormonii tropici nu pătrund în celule pentru a stimula procesele fiziologice, ci se unesc cu receptorul de pe suprafaţa celulei.

Receptorul proteic din membrana celulară poate acţiona ca agent activ, iar după legare poate acţiona ca o enzimă.

Alternativ, receptorul proteic poate fi cuplat cu un agent activ reprezentat de un mesager intracelular. Principala moleculă mesager intracelular este AMP ciclic.

AMP ciclic este un mesager intracelular pentru FSH, LH, HCG, TSH şi ACTH.

Cuplarea hormonului tropic cu receptorul său de membrană activează adenilat-ciclaza din peretele membranei celulare, ceea ce conduce la conversia ATP dinn interiorul celulei în AMP ciclic (380).

Metabolismul şi eliminarea hormonilor sexuali. Metabolismul, adică inactivarea hormonilor sexuali, are loc în primul rând la nivelul ficatului.

Estriolul este metabolitul periferic al estronei şi estradiolului, nefiind un produs de secreţie al ovarului.

Formarea estriolului este tipică pentru „detoxifierea" metabolică, ceea ce constituie conversia materialului biologic activ în forme mai puţin active.

Scanned with OKEN Scanner

Conversia steroizilor în ţesuturile periferice nu constituie însă întotdeauna o formă de inactivare.

Androgenii liberi sunt convertiţi în periferie, în piele şi ţesutul adipos, în estrogeni liberi. Localizarea celulelor adipoase influenţează şi activitatea lor, femeile cu obezitate predominant în aria abdominală având mai mulţi androgeni.

S-a demonstrat că la femeia în postmenopauză există suficienţi estrogeni circulanţi, derivaţi din androgeni circulanţi, care mai poate determina încă sângerări uterine (383).

Deoarece hormonii sexuali şi produşii lor de degradare sunt greu solubili în apă, ei sunt convertiţi, prin legare, în compuşi hidrosolubili (glucuronaţi, sulfaţi), care pot fi excretaţi din organism.

Excreţia se produce, în primul rând, la nivel renal, prin urină, o altă cale de eliminare fiind prin intestin, via tractul biliar (362).

Metabolizarea şi eliminarea estrogenilor. Principalul produs de degradare a estrogenilor este estriolul, eliminat sub formă de glucuronat sau sulfat.

Metabolizarea şi eliminarea progesteronului. Principalul metabolit al progesteronului este pregnandiolul produs la nivelul ficatului prin preluarea de atomi de hidrogen şi apoi conjugat cu acidul glucuronic.

Astăzi, determinaera pregnandiolului în urină are o utilitate mică, exceptând aşa zisele „teste de casă", care ajută femeile să-şi determine singure ovulaţia.

Alţi metaboliţi sunt 17-DH progesteronul şi pregnanetriolul, principalul metabolit urinar al 17-α-hidroxiprogesteronului, care are semnificaţie clinică în sindromul adrenogenital, unde un defect enzimatic conduce la acumularea de 17-α-hidroxiprogesteron şi la creşterea excreţiei de pregnanetriol.

Metabolizarea şi eliminarea androgenilor. Androgenii sunt convertiţi la nivel hepatic în mai mulţi produşi de degradare. Astfel, testosteronul este convertit în principal în androgeni mai slabi, ca androsteronul şi izoandrosteronul.

Degradarea produşilor este urmată de conjugarea şi transformarea în compuşi glucuronici şi sulfurici care sunt eliminaţi în urină (362).

Alte date, alte elemente despre biosinteza hormonilor sexuali şi efectul lor biologic, vor fi prezentate la capitolul despre axul hipotalamo-hipofizo-ovarian.

V. Metode de diagnostic în ginecologia endocrinologică

1. Anamneza

Anamneza, prima etapă în stabilirea diagnosticului, are o importanţă deosebită în ginecologia endocrinologică, ca, de altfel, în orice specialitate şi va fi făcută cu minuţiozitate şi cu mult tact.

Scanned with OKEN Scanner

O anamneză corect efectuată poate oferi repere esenţiale şi sigure pentru diagnostic, ca de exemplu datele despre vârsta sau domiciliul bolnavei.

Astfel, vârsta poate oferi date asupra creşterii, dezvoltării psiho-somatice şi sexualizării, iar domiciliul, cu condiţia prelungirii în timp, poate oferi date asupra instalării pubertăţii sau asupra unei patologii geografice.

Într-adevăr, s-a constatat că menarha, momentul esenţial al pubertăţii, apare mai precoce la latitudini joase, comparativ cu cele înalte, iar nordicele au o pubertate mai tardivă.

Vorbind de patologia geografică, există zone cu un deficit natural de iod, factorul esenţial al guşei endemice, iar fibromul uterin, afecţiune ginecologică endocrin-dependentă, este mai frecvent la negrese, la care şi pubertatea apare mai devreme, la vârsta de 6 ani.

Anamneza trebuie să înceapă cu antecedentele heredocolaterale, cercetând dacă în familie există infecţii cronice, ca tuberculoza, sau afecţiuni endocrine, diabet sau hipertensiune arterială etc.

Tot în cadrul antecedentelor heredocolaterale, interesează şi existenţa eventualelor tulburări în dezvoltare sau în apariţia pubertăţii sau menopauzei.

La fel, se vor nota eventualele endocrinopatii, ca hipertricoza, testiculul feminizant sau pseudohermafroditismul.

După antecedentele heredocolaterale, se vor investiga antecedentele personale fiziologice, în primul rând, dacă este posibil, modul cum a evoluat sarcina maternă.

Este cunoscut faptul că bolile infecţioase şi în special virozele contractate în sarcină, în perioada de embriogeneză, pot produce malformaţii la făt.

La fel, manevrele abortive, şi în special o tentativă de avort provocat nereuşită prin substanţe chimice sau prin hormoni, pot influenţa dezvoltarea embrionului, conducând la apariţia unor malformaţii, a unor stări de intersexualitate sau a unor disgenezii gonadice.

Nu este lipsit de interes de aflat dacă mama a prezentat în cursul sarcinii o disgravidie emetizantă, o hipertensiune indusă de sarcină sau un diabet.

Se va nota şi dacă naşterea a fost la termen, prematură sau prelungită, ca şi modul de terminare a naşterii: spontană, prin intervenţie obstetricală (aplicaţie de forceps) sau intervenţie chirurgicală (operaţie cezariană).

Alte elemente importante sunt: greutatea la naştere, ştiut fiind că macrosomia fetală poate fi expresia unui diabet matern, o eventuală asfixie la naştere care a necesitat reanimare, prezenţa malformaţiilor congenitale.

De mare importanţă pentru dezvoltarea ulterioară este durata alăptării şi modul de alăptare (natural sau artificial), ca şi dezvoltarea fizică şi psihică în prima copilărie.

Din acest punct de vedere, dezvoltarea somatică staturo-ponderală în prima copilărie este de un interes deosebit. Astfel, în nanismul hipofizar, hipotrofia staturală apare precoce, în timp ce în hipertrofia suprarenală congenitală, dezvoltarea somatică este superioară vârstei cronologice şi se însoţeşte de o pseudopubertate precoce.

Legat de dezvoltarea ponderală, în sindromul adipozo-genital se întâlneşte o dezvoltare ponderală excesivă, cu depunere caracteristică a adipozităţii, care poate evolua la pubertate spre un hipercorticism metabolic (256).

Scanned with OKEN Scanner

În ginecologia endocrinologică, anamneza perioadei pubertare este foarte importantă.

Penru clinician, momentul esenţial al pubertăţii este menarha, apariţia primei menstruaţii, deoarece indică maturarea foliculilor ovarieni.

O pubertate precoce, sub 11 ani, este însoţită de o dezvoltare exagerată a caracterelor sexuale şi de o închidere rapidă a cartilajelor de creştere, de unde şi o talie mică, în timp ce o pubertate tardivă, după 15-16 ani, se însoţeşte de o creştere exagerată în înălţime şi un aspect eunucoid (256).

Există un paralelism strâns între puseul de creştere somatică, sub acţiunea hormonului somatotrop hipofizar, şi procesul de sexualizare dependent de hormonii gonadotropi, care traduce o bună funcţionare hipofizară.

O disociere între aceste două procese, prezenţa doar a unuia din ele, traduce o disfuncţie hipofizară şi în ultimă instanţă, hipotalamică.

În acest context, pe lângă momentul instalării primei menstruaţii (menarha), se vor nota şi alte date, care se referă la evoluţia caracterelor secundare:

- alarha – dezvoltarea părului axilar;
- telarha – dezvoltarea sânului şi glandelor mamare;
- pubarha – dezvoltarea părului pubian.

Trebuie notat apoi şi caracterul ciclurilor menstruale după menarhă, ştiut fiind că în primele luni după prima menstruaţie ciclurile sunt neregulate, datorită disocierii în timp a secreţiei de FSH şi LH. Primele cicluri menstruale, în absenţa LH, sunt anovulatorii câteva luni sau chiar ani.

La fel, se vor nota şi caracterele menstruaţiei, în special dacă fluxul menstrual este abundent sau nu, ca şi prezenţa unei dismenorei.

În cazul prezenţei unei dismenorei, se vor nota momentul apariţiei durerilor, intensitatea, ritmul şi durata acestora.

În sfârşit, anamneza nu va omite şi alte tulburări endocrine apărute la pubertate, ca o guşă endemică, care se instalează cu predilecţie în această perioadă, un sindrom de hipercorticism, o acnee care frecvent se asociază cu virilismul, etc.

La femeia adultă, în plină activitate sexuală, se vor nota de asemeni, caracterele ciclurilor menstruale şi ale menstruaţiei.

Astfel, se va insista asupra prezenţei unor eventuale tulburări ale fluxului menstrual, a unor tulburări menstruale prin insuficienţă sau prin exces, ca amenoreea, hipomenoreea, oligomenoreea sau hipermenoreea şi polimenoreea.

Se vor nota de asemeni şi tulburările de sensibilitate ale aparatului genital, sindroamele neurohormonale, ca dismenoreea, sindromul premenstrual sau sindromul intermenstrual.

Legat de prezenţa tulburărilor de flux menstrual, în special după constatarea unei amenorei, anamneza va cerceta obiceiurile alimentare, scăderea în greutate, regimul de viaţă, schimbarea climatului sau a mediului, în special când acestea sunt rapide, precum şi efortul amenoreea după eforturi fizice intense fiind frecvent întâlnită la sportive sau balerine.

La fel, anamneza va cerceta eventualele traume psihice (amenoreea psihogenă fiind cea mai frecventă formă de amenoree hipotalamică, o eventuală tulburare de olfacţie, ca şi antecedentele patologice medicale sau chirurgicale.

Astfel, sechelele unei meningite sau o toxoplasmoză congenitală cu localizare hipotalamică se însoţesc de impuberism şi insuficienţă staturală marcată, datorită

Scanned with OKEN Scanner

insuficienţei de STH, iar afecţiunile generale cronice, ca o tuberculoză, sunt susceptibile de a împiedica maturarea hipotalamică.

Antecedentele ginecologice – obstetricale, ca un chiuretaj uterin recent, sau o lăuzie patologică, pot conduce de asemeni la o amenoree secundară.

Nu vor fi uitate nici tratamentele recent utilizate, cu estroprogestative şi neuroleptice, amenoreea iatrogenă fiind astăzi frecvent întâlnită.

Tulburările menstruale vor fi corelate de asemeni şi cu tulburări metabolice, ca obezitatea, sau cu diferitele endocrinopatii, fiind cunoscute amenoreile de cauză endocrină extragonadică (prin afecţiuni ale corticosuprarenalei şi tiroidei).

Dar la femeia adultă, tulburările endocrine sunt în strânsă legătură cu viaţa sexuală.

Iată de ce, anamneza va cerceta cu discreţie şi mult tact vârsta debutului vieţii sexuale, comportamentul sexual şi eventualele tulburări ale acesteia sau o dizarmonie sexuală, ca frigiditatea.

Anamneza va preciza de când datează dizarmonia, dacă interesează excitaţia, orgasmul, cât timp durează preludiul actului sexual, şi eventualele tratamente efectuate.

Într-adevăr, după administrarea de estroprogestative, de multe ori se constată o scădere a libidoului, iar când se folosesc mai multe droguri antihipertensive, mai ales la bărbaţi, funcţia sexuală este influenţată în mod negativ.

Tot în această perioadă, constatarea unei sterilităţi va fi atent investigată, iar investigaţiile vor fi extinse şi asupra soţului.

La femeia în plină activitate sexuală, se va investiga şi evoluţia sarcinilor şi naşterilor anterioare, de multe ori un diabet latent agravându-se în sarcină, iar sarcina şi alăptarea prelungită putând constitui momentul instalării unei acromegalii. La gravidele cu diabet insipid sarcinile sunt prelungite, travaliul este prelungit, trenează, iar feţii proveniţi din mame diabetice sunt macrosomi, fragili.

Iată de ce greutatea fătului la naştere poate fi un indice pentru diagnosticul unui diabet matern (256).

Anamneza va investiga şi existenţa unor sângerări mari la naştere, cu şoc hemoragic, care au necesitat transfuzii, care pot determina necroze hipofizare.

Lăuzia va fi, de asemeni, atent investigată, ea traducând starea funcţiei hipofizare.

Astfel, declanşarea secreţiei lactate este un indiciu al unei funcţii hipofizare normale, absenţa acesteia fiind primul semn al unei insuficienţe hipofizare postpartum.

Hipogalactiile vor fi, de asemenea, atent investigate, fiind considerate astăzi ca primă etapă a unei insuficienţe hipofizare, tiroidiene şi chiar corticosuprarenale.

Cât priveşte reluarea menstruaţiilor după naştere, o amenoree postpartum, prelungită peste 1 an, indică o insuficienţă hipofizară.

Menopauza, adică încetarea definitivă a menstruaţiei, va fi atent investigată, ca şi perioada de postmenopauză.

La anamneză, interesează în primul rând vârsta la care a survenit menopauza, modul de instalare şi simptomele subiective care o însoţesc. Trebuie precizat că oprirea menstruaţiei poate să se instaleze brusc, dar de obicei este precedată de o perioadă de neregularităţi menstruale, în care polimenoreea alternează cu perioade de amenoree: premenopauza, care durează 2-4 ani.

Uneori, o ultimă menstruaţie poate apărea la câteva luni, fiind necesar un interval de un an pentru a afirma diagnosticul de menopauză.

Scanned with OKEN Scanner

Vârsta obişnuită a instalării menopauzei este dificil de apreciat, în medie survenind între 45-55 ani. Menopauza poate surveni însă şi precoce, sub 40 ani, sau peste 55 ani, menopauză tardivă.

Se va preciza dacă menopauza a fost naturală sau a survenit după radioterapie sau după o intervenţie chirurgicală.

În cazul în care menopauza a fost indusă chirurgical, se va preciza tipul intervenţiei (histerectomie subtotală, histerectomie totală cu conservarea anexelor sau histerectomie totală cu anexectomie bilaterală) şi diagnosticul care a determinat intervenţia chirurgicală.

Apariţia unei hemoragii uterine în menopauză este un simptom de mare valoare şi sinonim cu cancerul până la proba contrarie. Din aceste considerente hemoragia uterină necesită o serie de examene complementare, mai ales în caz de obezitate, diabet sau hipertensiune arterială şi antecedente familiale de cancer endometrial.

Simptomele care însoţesc menopauza vor fi cercetate cu atenţie, un sondaj recent, efectuat de International Health Fondation asupra a 2000 de femei arătând că cele mai frecvente acuze sunt:

- creşterea în greutate – 60%
- bufeuri (valuri de căldură) – 55%
- oboseala – 43%
- insomnia – 32%
- depresia psihică, melancolia – 30%.

Cât priveşte depresia psihică şi melancolia, acestea se constată mai ales în perioada de postmenopauză, după vârsta de 65 de ani, constituind alături de anxietate, manifestările bolii Alzheimer.

Nu va fi omisă nici cercetarea eventualei asocieri cu alte endocrinopatii, ştiut fiind că la menopauză se poate instala o hipertiroidie, o hipotiroidie paucisimptomatică prin tiroidită autoimună, un diabet sau acromegalia.

În sfârşit, anamneza va cerceta cu atenţie şi antecedentele heredocolaterale şi personale în vederea stabilirii contraindicaţiilor tratamentului hormonal de substituţie al menopauzei.

O dată terminată investigaţia antecedentelor heredocolaterale şi a antecedentelor personale fiziologice, se trece la cercetarea antecedentelor personale patologice, pornind din copilărie şi perioada de pubertate.

Dintre afecţiunile copilăriei, interesează în special parotidita epidemică, care predispune la un diabet zaharat.

La pubertate, parotidita epidemică poate da şi localizări ovariene, ovarita urliană explicând o insuficienţă ovariană ulterioară.

Tot la pubertate, o peritonită bacilară, de obicei nediagnosticată sau confundată cu o apendicită, poate determina o amenoree cu sterilitate consecutivă (190).

Nefropatiile cronice la vârsta tânără, tratamentul cronic cu corticoizi de sinteză, ca şi malnutriţia, sunt susceptibile de a împiedica maturaţia hipotalamică, determinând un impuberism.

La femeia adultă, se vor nota afecţiunile genitale inflamatorii (boala inflamatorie pelvină, tuberculoza genitală sau peritoneală), ca şi intervenţiile chirurgicale pe organele genitale, în special pe uter şi ovare.

Scanned with OKEN Scanner

Ultima etapă a anamnezei este anamneza suferinţei actuale, care constituie totodată şi istoricul bolii, obligatorie fiind şi consemnarea datei ultimei menstruaţii.

2. Examenul obiectiv

Jena pe care o femeie o anticipează în legătură cu examenul ginecologic conduce la o tendinţă naturală din partea ei de a-l amâna. Iată de ce fiecare medic trebuie să pornească cu ideea acestei jene în minte şi să facă tot ce este posibil pentru a uşura situaţia pacientei.

Aceasta are atât aspecte practice, cât şi umane. Cu cât pacienta este mai relaxată, cu atât examenul va fi mai uşor de realizat. Cooperarea pacientei este esenţială, o încordare a muşchilor abdominali sau contractarea sfincterului anal extern şi a ridicătorilor anali împiedicând medicul să-şi îndeplinească obiectivul acestui examen.

Examenul ginecologic va fi întotdeauna efectuat doar în prezenţa unei surori medicale, a unei infirmiere. Prezenţa infirmierei aduce bolnavei siguranţă şi linişte, dar în acelaşi timp cele mai multe dintre paciente au nevoie de ajutor pentru urcarea şi coborârea de pe masa de examinat.

Examenul genital va fi uşurat dacă în prealabil vor fi evacuate cele două rezervoare – vezica şi rectul.

Poziţia bolnavei. Examenul unei bolnave poate fi practicat într-una din următoarele poziţii:

a. în poziţie verticală;
b. în poziţie culcată:
   - decubit dorsal (poziţie ginecologică);
   - decubit lateral;
   - poziţie Trendelenburg;
c. în poziţie genupectorală.

Fiecare dintre aceste poziţii ne permite a aprecia anumite detalii particulare, dar poziţia clasică şi întrebuinţată în mod obişnuit (poziţia ginecologică) este poziţia culcată în decubit dorsal şi în deplină relaxare. Capul este culcat, membrele superioare sunt întinse pe lângă cap, membrele inferioare în abducţie şi flectate pe bazin, fiind susţinute de ramurile mesei ginecologice.

Regiunea fesieră înaintează până la extremitatea proximală a planului orizontal al mesei, iar bolnava respiră profund şi liniştit (fig. 6).

A. Examenul general

1. Inspecţia generală. Cu ocazia inspecţiei generale se vor nota: tipul morfologic, faciesul, atitudinea, habitusul general, comportamentul nervos şi afectiv.

Inspecţia generală orientează medicul asupra unei serii de tablouri patologice, ca de exemplu talie mică, infantilism, obezitate hipofizară, localizată la coapse şi la bazin, masculinism, virilism.

Faciesul poate fi anemic, cu tegumentele şi mucoasele palide; la fel, faciesul poate fi basedowian, cu privire strălucitoare, fixă, faciesul pitiatic, când fizionomia este mobilă, cu ticuri şi spasme, sau faciesul peritoneal, cu ochii excavaţi.

Scanned with OKEN Scanner

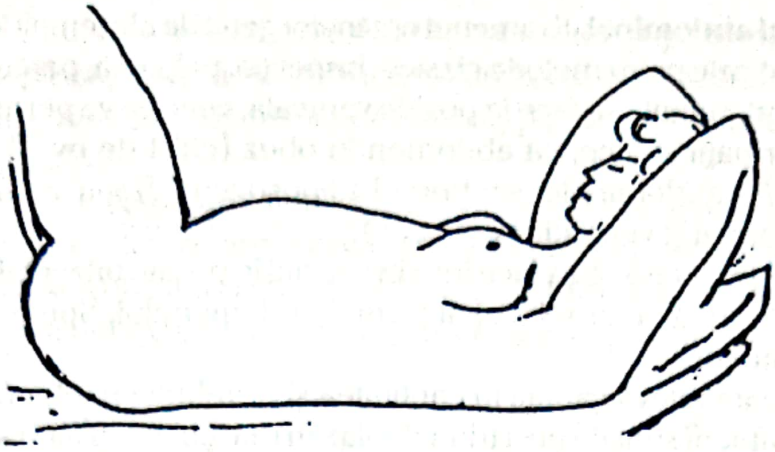


Fig. 6. Poziţia corectă a bolnavei pentru examenul ginecologic. Absenţa lordozei. Peretele abdominal relaxat (după Martius).

Sistemul pilos poate fi considerat ca un receptor al hormonilor sexuali: dispoziţia perilor pubieni, dezvoltarea anormală a pilozităţii feţei şi a membrelor pot orienta diagnosticul asupra echilibrului hormonal. În hipotiroidism se constată hipotricoza, iar în hipersuprarenalism şi hiperfoliculinism se constată, dimpotrivă, o hipertricoză.

Frecvent se notează coexistenţa unei tulburări a ciclului menstrual, fie cu obezitatea, fie cu o slăbire accentuată, fie cu o tulburare neurovegetativă şi vasculară de tip acrocianotic. La nivelul trunchiului se vor inspecta sânii, aspectul acestora, areolele, reţeaua vasculară, tuberculii, dacă la exprimarea mamelonului apare colostru sau secreţie lactată.

Se vor inspecta de asemenea bazinul, coloana vertebrală şi membrele inferioare, bolnava fiind în poziţie verticală. Cu această ocazie se vor constata eventualele asimetrii (coxalgie, deformaţii, luxaţie congenitală de şold), deviaţii vertebrale (cifoză, lordoză, scolioză), scurtări de membre (claudicaţii, atrofii musculare) sau picior plat.

Pentru diagnosticul pozitiv al durerii, inspecţia nu va omite nici unele aspecte exterioare care pot orienta clinicianul, ca diferite reacţii antalgice, atitudinea şi mersul bolnavei. Astfel, în durerea uterină, bolnava se sprijină cu mâinile pe lombe, în durerea anexială, îşi înclină corpul în faţă sprijinindu-şi palmele în fosele iliace şi hipogastru, iar în durerea vulvovaginală, se constată că bolnava merge cu picioarele depărtate.

2. Examènul somatic general trebuie să completeze orice examen ginecologic, notând temperatura, pulsul, T.A.; se examinează aparatul respirator, cardiovascular, aparatul digestiv, aparatul renal, sistemul nervos şi endocrin etc.

În unele cazuri, tulburările fluxului menstrual pot fi consecinţa unei tuberculoze, mai mult sau mai puţin latente, a unei cardiopatii necunoscute sau a unei nefrite.

În afară de sindroamele endocrine în care semnele sexuale sunt pe planul secund există semne de acromegalie, de sindrom Cushing sau de diabet, în care tulburarea genitală este pe primul plan şi riscă să mascheze afecţiunea cauzală.

Scanned with OKEN Scanner

3. Examenul abdominal. Examenul organelor genitale ale femeii începe cu abdomenul, utilizând cele patru metode clasice: inspecţia, palparea, percuţia, auscultaţia.

Inspecţia abdominală se face în poziţie verticală, ceea ce va permite constatarea anumitor deformaţii statice, ca abdomen în obuz (chist de ovar) sau în desagă, gradul adipozităţii abdominale (sindromul adiposogenital) sau anumite alteraţii ale peretelui abdominal (eventraţii, hernii etc.).

Inspecţia abdominală se va face însă în special în poziţie orizontală dorsală, ceea ce va permite studiul volumului şi al formei abdomenului, tipul său respirator şi starea tegumentelor.

Inspecţia poate releva variaţii în cantitatea şi distribuţia perilor pubieni. În mod normal, perii pubieni sunt dispuşi triunghiular, în masculinism fiind ascendenţi spre ombilic.

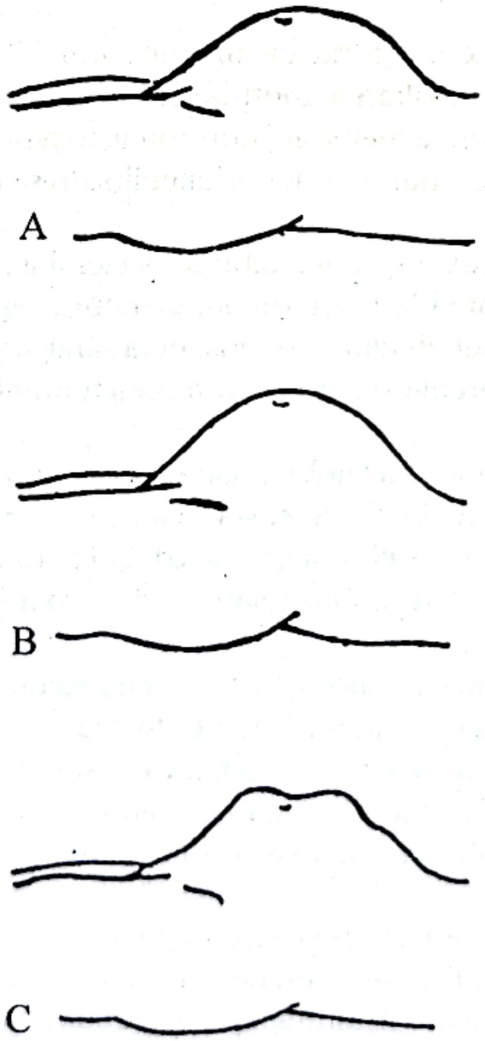


Fig. 7. Variaţiile conturului abdominal (după J. Prior, J. Silberstein):
A. conturul abdomenului destins de o voluminoasă masă chistică pelviană (chist ovarian sau sarcină), panta fiind mai importantă la partea superioară a curbei;
B. în ascită, curba este mai uniformă;
C. curba tinde să fie neregulată în prezenţa unei tumori solide pelviene.

Scanned with OKEN Scanner

Cu ocazia examinării tegumentelor se va semnala şi prezenţa cicatricelor postoperatorii, deplisarea cicatricei ombilicale, bombarea ombilicului (hernie, ascită, tumori), circulaţia venoasă superficială evidentă, pigmentarea liniei albe, erupţii cutanate, vergeturi.

Inspecţia abdominală poate releva, de asemenea, o creştere în volum a abdomenului sau tumori evidente care prezintă aspecte caracteristice (fig. 7).

Tot la inspecţie se constată abdomenul balonat şi imobil din cursul peritonitelor acute – imobilizarea unor grupe musculare în caz de iritaţie peritoneală fiind adesea vizibilă (202).

Palparea abdomenului trebuie să se facă sistematic şi cu anumite precauţii. Bolnava va fi aşezată în decubit dorsal, cu coapsele uşor flectate pe bazin, membrele superioare întinse de-a lungul corpului şi capul culcat. Respiraţia bolnavei trebuie să fie profundă şi liniştită. Medicul va sta întotdeauna la dreapta bolnavei, având mâinile încălzite, iar palparea se face cu gingăşie şi blândeţe şi cu toată palma, de sus în jos, de la părţile sănătoase spre cele afectate.

Unele dificultăţi în palpare, provenite dintr-o adipozitate accentuată, un meteorism intestinal exagerat sau o hiperestezie intensă cutanată, vor fi învinse printr-o palpare mai profundă, o bună evacuare intestinală, o medicaţie calmantă antispastică administrată înaintea examenului sau chiar anestezie generală (1).

Rigiditatea şi durerea sunt uşor constatate la palpare. Se va urmări diferenţierea durerii superficiale de durerea profundă, durerea generalizată de durerea localizată, ca şi durerea profundă directă sau iradiată.

Dacă se palpează o tumoră, se va determina dacă este solidă sau fluctuentă, dacă suprafaţa sa este netedă sau rugoasă, dacă conturul este regulat sau neregulat.

Se vor preciza localizarea şi provenienţa aparentă.

În acest scop, precizarea originii acestei tumori (punct de inserţie pelviană), se va recurge şi la poziţia Trendelenburg.

Prin palpare se pot evidenţia şi prezenţa uterului gravid cu toate caracterele sale, adipozitatea, meteorismul, eventraţiile (434).

Palparea abdomenului permite a preciza zona maximă dureroasă, sediul durerii: anexial, uterin sau apendicular. Când zona maximă dureroasă se află în fosa iliacă stângă trebuie să stabilim dacă este datorată unei anexite sau a unei colite a colonului sigmoid; când se află în fosa iliacă dreaptă, este necesar să stabilim dacă durerea ţine de o anexită sau de o apendicită sau o ptoză renală.

Examenul abdomenului comportă obligatoriu şi palparea ganglionilor inghinali.

Percuţia abdomenului completează întotdeauna palparea.

Percuţia trebuie executată cu multă atenţie în decubit dorsal şi decubit lateral, respectând anumite reguli: se percută pe linia mediană şi pe flancuri, adică de la apendicele xifoid la pubis, de la hipocondru la fosele iliace, de la ombilic la flancuri (328).

Percuţia este utilă în special în diagnosticul diferenţial al prezenţei lichidului liber sau lichidului închistat în interiorul cavităţii abdominale (fig. 8).

În percuţie se precizează şi consistenţa tumorilor, limitele lor, prezenţa unei ascite sau prezenţa de lichid liber în peritoneu, de altă natură (inundaţie peritoneală, hemoragică, peritonită), prezenţa unui meteorism abdominal, a unui sindrom ocluziv.

Scanned with OKEN Scanner

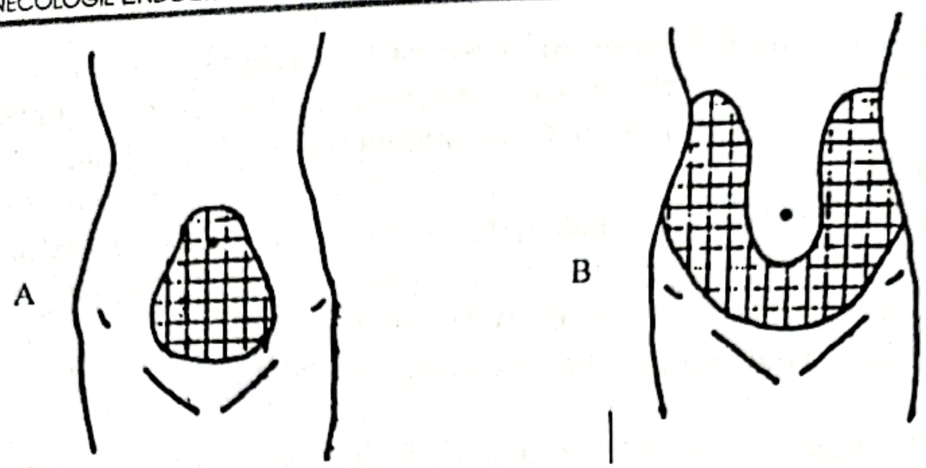


Fig. 8.

A. Matitatea la percuţie (zona haşurată) este prezentă în partea mediană a abdomenului în caz de lichid închistat; regiunile laterale ale abdomenului sau flancurile pot fi timpanice.
B. Matitatea există pe flancuri şi părţile laterale ale abdomenului în ascită. Regiunea centrală poate fi timpanică.

O zonă mobilă de matitate indică prezenţa unui lichid liber intraabdominal, iar demonstrarea unei unde lichide într-un chist permite diferenţierea de o tumoră solidă.

Auscultaţia este un mijloc de investigaţie utilizat mai puţin în ginecologie, dar care nu trebuie să fie neglijat. Se va recurge la auscultaţie întotdeauna când se constată o tumoră care atinge ombilicul, putând decela şi evalua eventualele sufluri, murmur, bătăile cardiace fetale, zgomotele intestinale. Auscultaţia atentă poate deosebi un suflu aortic, dar lucrul cel mai important este faptul că aceste mijloace de investigaţie permit a deosebi prezenţa unei sarcini de o tumoră abdominală pelviană.

B. Examenul genital. Particularităţi ale examenului genital în ginecologia endocrinologică

În încheierea capitolului privind examenul obiectiv, trebuie subliniate unele aspecte specifice ginecologiei endocrinologice privind examenul genital.

Un prim aspect este faptul că în ginecologia endocrinologică examenul genital nu are doar scopul diagnosticului unor afecţiuni genitale, ci are valoarea unui examen organohormonal. Într-adevăr, fiecare componentă a tractului genital este un receptor la stimulul hormonilor specifici şi un examen genital atent poate evidenţia gradul dezvoltării receptorilor şi al impregnării cu hormoni sexuali (256).

În ginecologia endocrinologică, inspecţia are un rol de prim ordin şi va începe prin descrierea pilozităţii.

La femeia adultă, în mod normal, pilozitatea pubiană ocupă un triunghi cu baza în hipogastru, delimitat lateral de pliurile inghinale.

După menopauză, pilozitatea pubiană nu dispare, ci se răreşte, ca şi în disgeneziile gonadice de tip Turner. În schimb, în insuficienţa hipofizară postpartum (sindromul Sheehan), pilozitatea pubiană se reduce până aproape de dispariţie.

Scanned with OKEN Scanner

În sindroamele de impregnare masivă androgenică, de origine ovariană sau suprarenală, se întâlneşte tipul masculin de inserţie pubiană: pilozitatea pubiană se prelungeşte median, formând un al doilea triunghi cu baza în hipogastru şi cu vârful la ombilic. Lateral, pilozitatea pubiană se continuă pe faţa internă a coapselor, posterior în regiunea perineală şi perianală, iar uneori pe fese şi chiar în regiunea sacrată.

Trecând la examenul vulvei, labiile mari au aspecte caracteristice în endocrinopatii: hipotrofice în infantilismul genital, tumefiate prin retenţie hidrică şi mucoproteică în mixedem, hipertrofiate, cutate şi flasce în boala Cushing şi în stările de intersexualitate. Trebuie subliniat că în sindromul de testicul feminizant, labiile mari conţin testiculele, putând fi confundate astfel cu o hernie inghinală în perioada copilăriei.

Dar şi labiile mici se modifică în endocrinopatii: hipertrofice în gigantismul pubertar, pigmentate în hiperestrogenemie, ca şi în boala Addison, în care acesta este un simptom precoce. Iată de ce labiile pot fi considerate, pe drept cuvânt, „oglinda organelor genitale interne" (Jayle).

Clitorisul este, de asemenea, interesat în endocrinopatii, în sindroamele de intersexualitate feminină fiind hipertrofiat, ajungând la 5-7 cm lungime şi 2-3 cm grosime. Hipertrofia clitorisului se constată şi în sindromul de impregnare androgenică, în care este asociat cu virilism pilar, iar la fetiţe se asociază cu pseudopubertate precoce.

Alte aspecte demne de reţinut sunt prezenţa unui singur orificiu perineal – sinusul urogenital în stările de intersexualitate sau frecvenţa mai mare a uretrocelului şi cistorectocelului în perioada de postmenopauză, în care factorul distrofic tisular joacă un rol important.

Şi tactul vaginal furnizează elemente utile pentru diagnostic în ginecologia endocrinologică, de exemplu în hipoplazia uterină, când volumul uterului este diminaut.

În hipoplazia uterină primară, raportul col/corp este în favoarea colului, iar dacă diminuarea în volum a uterului a survenit ulterior, ca într-un proces fiziologic (climax) sau ca într-o endocrinopatie (sindrom Sheehan), hipoplazia interesează în egală măsură şi colul şi corpul uterin (256).

C. Tactul rectal (TR)

Acest procedeu clinic de investigaţie completează celelalte metode de examinare clinică ginecologică, furnizând informaţii foarte valoroase.

Tactul rectal se practică cu indexul drept (sau stâng), îmbrăcat în deget de cauciuc, uns cu vaselină sau combinat cu palparea abdominală.

Tactul rectal (care se utilizează în special la virgine pentru precizarea situaţiei organelor vaginale interne) este recomandat în atrofiile vaginale sau alte malformaţii, furnizând informaţii importante în tumorile şi abcesele fundului de sac Douglas şi ale spaţiului rectovaginal, precum şi asupra gradului de infiltraţie a parametrelor în cancerul de col uterin. La fel, ligamentele cervicale transverse şi uterosacrate se palpează mult mai uşor prin TR decât prin TV.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă vaginul este scurtat, aşa cum se întâmplă ca urmare a radioterapiei pentru cancerul de col, după exereza chirurgicală a părţii superioare a vaginului, examenul rectal constituie singura metodă de investigaţie.

3. Metode de explorare ginecologică

- **Chiuretajul biopsic**

Chiuretajul biopsic sau explorator este un mijloc de explorare ginecologică care permite cercetarea histopatologică a endometrului şi a conţinutului cavităţii uterine, ca şi examenul citohormonal al mucoasei. Este indicat în cazuri dubioase de diagnostic (cancer de corp uterin, resturi ovulare sau placentare, mici polipi endocavitari, în tuberculoza endometrului). Pentru a elimina o suspiciune de cancer al endocolului, chiuretajul uterin se va efectua fracţionat, eşantioanele recoltate trimiţându-se la laborator separat pentru cavitatea uterină şi separat pentru endocol.

Histodiagnosticul se bazează pe constatarea unei morfologii celulare anormale, atipice, numai biopsia afirmând diagnosticul de cancer.

Chiuretajul biopsic dă informaţii preţioase şi în explorarea funcţiei ovariene, în acest caz fragmentele recoltate urmând a fi păstrate în fixativi speciali (fixativul Bouin).

Fragmentele recoltate în faza foliculinică, dacă acest hormon şi-a exercitat acţiunea vor arăta glande lobulare simple, câteva mitoze şi un corion edemaţiat.

Fragmentele recoltate între zilele 23-28 vor arăta glande sinuoase cu spine conjunctive şi celule încărcate cu glicogen.

Într-o sarcină extrauterină fragmentele recoltate vor arăta aşa-zisele aspecte Arias Stela, cu celule vacuolizate.

Aşadar, majoritatea modificărilor din faza secretorie sunt predominant glandulare în prima jumătate şi stromale în a doua jumătate a ciclului menstrual, părere la care aderă toţi autorii.

Ca tehnică, după o dilatare a colului, se va evacua apoi cavitatea uterină cu chiureta, chiuretajul astfel efectuat putând fi în acelaşi timp atât explorator cât şi hemostatic.

De subliniat faptul că în inflamaţiile acute şi subacute uteroanexiale, chiuretajul biopsic şi explorator este contraindicat.

Studiile de microscopie electronică au arătat în endometrul din cursul fazei secretorii prezenţa coşuleţului nuclear (sistemul canalicular nucleolar), în infertilitate constatându-se devieri în producerea acestuia.

- **Histerometria**

Este o metodă de explorare ginecologică care dă posibilitatea măsurării şi stabilirii poziţiei uterului – în situaţiile când examenul clinic nu o poate preciza (1).

Histerometria poate aduce mari servicii, în special la femeile obeze, la care nu se pot stabili volumul şi situaţia uterului din cauza grosimii considerabile a peretelui

Scanned with OKEN Scanner

abdominal, în cazurile de fibrom uterin, pentru a stabili impermeabilitatea canalului cervical prin sinechie.

După direcţia în care este axul cavităţii uterine, se confirmă o retrodeviaţie sau o hiperanteroversoflexie, cazuri în care histerometria trebuie făcută cu prudenţă, pentru a se evita perforaţiile şi hemoragiile.

Ca tehnică, histerometrul, o tijă metalică cu diametrul de 3 mm şi lungimea gradată în centimetri, se introduce prin orificiul extern, după ce în prealabil se apucă buza anterioară a cervixului cu o pensă de col. În mod normal lungimea cavităţii uterine este de 5-6 cm (434).

De notat că histerometria, ca de altfel orice manevră intrauterină, este contraindicată în sarcină.

- **Curba termică**

Curba termică are o mare valoare în explorarea sterilităţii feminine, ca test de ovulaţie. Spre mijlocul ciclului menstrual însoţit de ovulaţie, în momentul în care intervine activitatea corpului galben, curba termică suferă o ascensiune. Această ascensiune nu este însă considerabilă – temperatura rectală fiind de 37,1° – 37,3°C, în faza premenstruală şi de 36,7° – 36,3°C în faza postmenstruală (fig. 9).

Ovulaţia corespunde ultimei zile de hipotermie sau primelor zile de ascensiune termică.

Temperatura trebuie măsurată întotdeauna dimineaţa, înainte ca bolnava să se ridice din pat şi să ia micul dejun, la aceeaşi oră şi cu acelaşi termometru.

În ciclurile anovulatorii temperatura bazală este monofazică, absenţa decalajului termic, ca şi a fazei hipetermice premenstruale, fiind un indiciu că ovulaţia nu a avut loc.

- **Examenul citohormonal (colpocitologic)**

Pentru a studia efectul estrogenic, aşa cum este indicat într-o insuficienţă ovariană (foliculinică) sau pentru a studia efectul progestativ, ca test de ovulaţie sau sarcină, se efectuează frotiuri colorate ale celulelor vaginale în vederea unui studiu citologic.

Frotiul se va preleva cu o pensă, cu valva, sau cu o pipetă aspiratorie din fundurile de sac vaginale, după care secreţia se va întinde pe o lamă ca şi în cazul prelevării cervicale pentru examenul Babeş-Papanicolaou.

Celulele impregnate estrogenic sunt mari şi groase, având nuclei picnotici, întunecaţi – prezenţa acestora într-o proporţie de peste 20% arătând că femeia nu are deficit estrogenic.

Evaluarea acţiunii progesteronului se bazează pe constatarea plicaturării celulelor superficiale, descuamarea abundentă, în placarde.

Scanned with OKEN Scanner

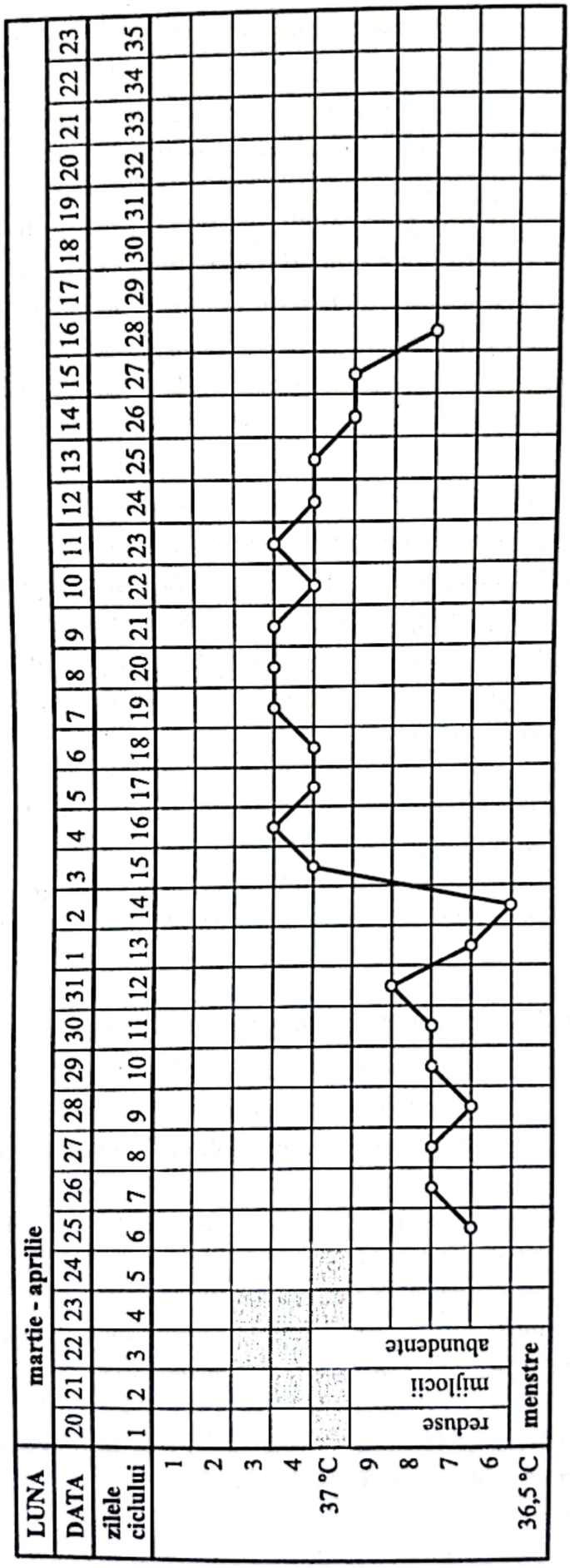


Fig. 9. Graficul temperaturii bazale în ciclul ovarian normal (după Palmer).

Scanned with OKEN Scanner

- **Reacţia vaginală (pH-ul vaginal)**

Determinarea pH-ului vaginal este o metodă utilă atât în sterilitate cât şi în vaginite. În mod normal, pH-ul vaginal este acid, variind între 4,2 şi 5 şi urmând faza ciclului. Aciditatea vaginală este dată de transformarea glicogenului celulelor epiteliului vaginal în acid lactic de către bacilul Döderlein.

Aciditatea vaginală poate diminua sau chiar dispărea într-o insuficienţă ovariană când glicogenul se diminuează sau dispare, sau într-o infecţie, când flora microbiană se modifică.

Deci, estrogenii influenţează clar pH-ul vaginal, aciditatea vaginală. Modificarea reacţiei vaginale, a pH-ului vaginal, are o importanţă şi în sterilitate, influenţând procesul de migrare a spermatozoizilor spre col.

Dacă pH-ul vaginal este acid, pH-ul glerei cervicale este alcalin (7-8), deci poate varia în funcţie de diverşi factori, fiind dificilă etalonarea lui cu precizie. Alcalinizarea este un factor pozitiv atât pentru pătrunderea spermatozoizilor cât şi pentru migrarea lor, o variaţie între 7-8 fiind fiziologică (70).

Pentru determinarea pH-ului vaginal se foloseşte reactivul Guillaumin (amestec de bromotiol şi roşu de metil), care în caz de pH normal dă cu secreţia vaginală o culoare roşie portocalie. Cu cât culoarea virează spre albastru, pH-ul este mai alcalin, un viraj spre roşu indicând un pH-acid.

- **Frotiurile extemporanee**

Frotiul vaginal este o probă simplă utilizată pentru examenul secreţiilor vaginale şi organismelor specifice vaginitelor.

Frotiul vaginal poate fi utilizat şi în sterilitate, ca metodă de evaluare a eşantioanelor de spermă, testul postcoital sau în cazurile în care se presupune un viol. Secreţia este recoltată din vagin, din orificiul extern al colului şi din orificiul extern al meatului urinar. Pentru depistarea gonococului, se va practica un frotiu din exsudatul glandelor Skene.

După colorarea Gram sau o simplă colorare cu albastru de metilen, lama se cercetează apoi din punct de vedere microbiologic (434).

Pentru *Trichomonas vaginalis* se recurge la examenul în picătură proaspătă a secreţiei recoltate din vagin. Dacă se presupune prezenţa unei moniliaze se utilizează adesea o soluţie de hidroxid de sodiu sau de potasiu 10% în loc de soluţie salină fiziologică normală (fish-test, testul de miros de peşte). Levurile sunt uşor de recunoscut, deoarece o bază puternică distruge celulele vaginale descuamate.

- **Histerosalpingografia (HSG)**

HSG este o metodă de investigaţie radiologică întrebuinţată în ginecologie pentru evidenţierea stării şi permeabilităţii cavităţii uterotubare. Pentru evidenţierea acestor cavităţi este necesară injectarea în uter a unor substanţe de contrast opace razelor X, ca uleiuri iodate de tipul lipiodolului, sau substanţe hidrosolubile, mai puţin iritante decât cele iodate, uleioase.

Ca tehnică, substanţa de contrast se injectează lent şi discontinuu prin uter în trompe şi peritoneu cu ajutorul aparatului imaginat de Schultze, cel mai utilizat în

Scanned with OKEN Scanner

serviciile noastre. Acesta se compune dintr-o seringă Record de 20 cm, la care se adaptează o canulă vaginală de calibru redus. Canula se termină cu un con al cărui vârf, prevăzut cu 4 găuri, pătrunde în canalul cervical. Canula este menţinută fixată de o pensă cu ajutorul unui dispozitiv şi este în legătură cu un manometru gradat până la 300 mmHg.

Cavitatea uterină apare ca o opacitate de formă aproximativă a unui triunghi isoscel, situat pe linia mediană, cu baza în sus şi vârful în jos cu contururi nete, regulate, iar trompele apar radiologic ca două opacităţi liniare, fine, sinuoase, omogene, uşor dilatate la extremitatea liberă, situate de o parte şi de alta a cavităţii uterine, pornind de la coarnele uterine.

La 15-30 de minute în cazul folosirii unor substanţe hidrosolubile şi la 24 de ore în cazul folosirii substanţelor liposolubile se procedează la proba Cotte, care este o radiografie simplă a bazinului. În cazul unei permeabilităţi tubare normale, se obţine aşa-zisa probă – Cotte pozitivă, constând din opacităţi multiple, liniare sau curbe.

HSG se efectuează în a 10-a zi a ciclului menstrual, în condiţii perfecte de asepsie şi după un examen amănunţit ginecologic şi de laborator.

Este indicată în special în diagnosticul etiologic al unei sterilităţi genitale, al unui fibrom submucos, al cancerului de corp uterin şi în diagnosticul endometriozei sau TBC genitale.

Fig. 10. Histerosalpingografie. Obstrucţie tubară cu sactosalpinx (colecţia Clinicii de Obstetrică Ginecologie – Spitalul Universitar Bucureşti).

Scanned with OKEN Scanner

În aceste afecţiuni HSG evidenţiază imagini caracteristice, ca de exemplu o obstrucţie tubară în cazurile de sterilitate feminină (fig. 10).

HSG este contraindicată în sarcină, hemoragii uterine abundente sau infecţii uteroanexiale acute sau subacute.

- **Insuflaţia tubară**

Insuflaţia tubară simplă este o metodă de investigare a permeabilităţii tubare prin care se injectează aer sub presiune sub uter şi trompe – având aceleaşi indicaţii şi contraindicaţii ca şi HSG.

Există şi aparate speciale pentru insuflaţia tubară – kimograful care permite o cercetare nu numai a permeabilităţii tubare, ci şi a peristaltismului şi gradului de stenozare.

- **Proba cromatoscopică a permeabilităţii tubare**

Această probă constă în injectarea unei soluţii de substanţă colorată (indigo carmin 3%) în uter şi trompe, cu aparatul Schultze sau cu o seringă Braun şi recoltarea urinei cu un cateter după 30 de minute.

Dacă trompele sunt permeabile, colorantul trece rapid în sânge şi se elimină prin urină, după intensitatea urinei apreciindu-se dacă proba este pozitivă sau negativă (verde intens, pozitiv, urina normală – proba negativă).

- **Puncţia vaginală**

Este un mijloc de explorare ginecologică care permite diagnosticul colecţiilor pelviene prin puncţionarea fundurilor de sac vaginale (în special în fundul de sac Douglas). Puncţia se efectuează cu un ac suficient de lung (15 cm) la care se adaptează o seringă, fie cu ajutorul degetelor, fie cu ajutorul valvelor. Când se efectuează pe valvă, după o riguroasă dezinfectare a vaginului, se prinde buza posterioară a colului cu o pensă şi se trage spre simfiză, în timp ce valva apasă peretele posterior spre rect.

Se pătrunde apoi cu acul pe linia mediană la 1 cm de locul unde se reflectă vaginul pe col (fig. 11).

Puncţia vaginală se efectuează în scop diagnostic în caz de sarcină extrauterină şi pentru aprecierea naturii unor colecţii în Douglas sau în micul bazin sau în scop terapeutic, când se urmăreşte evacuarea unor colecţii sau injectarea de antibiotice în colecţiile respective.

Printr-o puncţie pozitivă se poate extrage fie sânge încărcat cu microcheaguri (hematocel), fie puroi (abces al fundului de sac Douglas, piosalpinx, peritonite pelviene) fie lichid serocitrin (chist ovarian) etc.

De mare valoare diagnostică este puncţionarea fundului de sac Douglas în cancerul de ovar.

Într-adevăr, în cazurile de diagnostic citologic pozitiv, concordanţa cu explorarea operatorie şi histopatologică este de 100% după majoritatea autorilor.

Tehnica puncţiei fundului de sac Douglas (cu sau fără spălare peritoneală) este simplă, chiar în absenţa distensiei lichidiene a fundului de sac posterior, retroversia

Scanned with OKEN Scanner

uterină fixă fiind de fapt singura contraindicaţie a puncţiei. Lichidul aspirat se centrifughează pentru a se obţine o concentraţie a celulelor, iar din centrifugat se întind frotiuri pe lamă şi se fixează cu alcool – eter în vederea colorării.

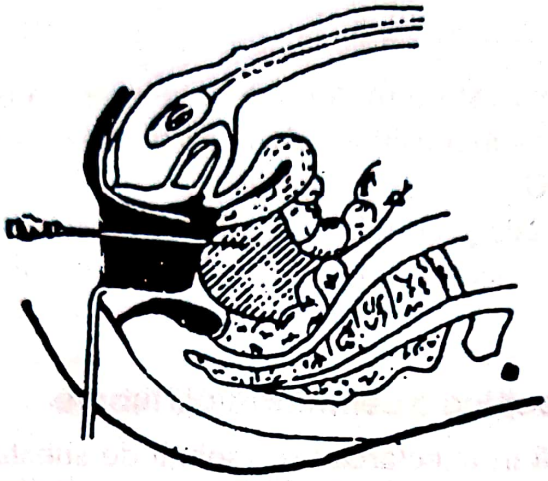


Fig. 11. Puncţia fundului de sac Douglas (după I. Vinţi)

- **Ecografia**

Este o metodă de vizualizare prin ultrasunete, care în ultimii ani a căpătat o dezvoltare considerabilă.

Uterul negravid apare ca o masă piriformă, situată în spatele vezicii, conţinând ecouri liniare în centru (cavitatea goală).

Cât priveşte sarcina normală, sacul ovular apare la 5 săptămâni de amenoree, sub forma unui inel de 1 cm diametru. Ecourile embrionare apar la 6 săptămâni sub forma unui conglomerat situat în marginea cavităţii amniotice (fig. 12).

Mişcările active fetale sunt vizibile de la 7 săptămâni, iar BCF sunt percepute de la 7-8 săptămâni. Lungimea fătului de la cap la extremitatea caudală poate fi măsurată de la 7-13 săptămâni, iar diametrul biparietal individualizat poate fi măsurat din săptămâna a 13-a până la termen. Vilozităţile coriale sunt vizibile din săptămâna a 15-16-a, iar coloana vertebrală este văzută în detaliu din săptămâna a 17-a.

Ecografia este foarte utilă în diagnosticul anomaliilor sarcinii, evitând dozări hormonale şi tratamente inutile şi scurtând astfel durata spitalizării.

Se suspectează o sarcină ectopică când se evidenţiază o masă uterină laterală şi un uter gol (fig. 13), iar un avort spontan este presupus când se descoperă un aspect plisat, estompat al sacului ovular.

Diagnosticul sarcinii molare se face rapid, la ecografie, uterul apărând plin de ecouri „în fulgi de zăpadă", fără limite regulate.

Ecografia este utilă şi în localizarea placentei (placenta praevia), depistarea malformaţiilor fetale, întârzierii creşterii intrauterine, suferinţei fetale (prin diminuarea mişcărilor active sau modificările calitative ale acesteia), morţii intrauterine a fătului (prin dispariţia mişcărilor active fetale şi a BCF sau deprimarea capului, cu o imagine cu contur dublu).

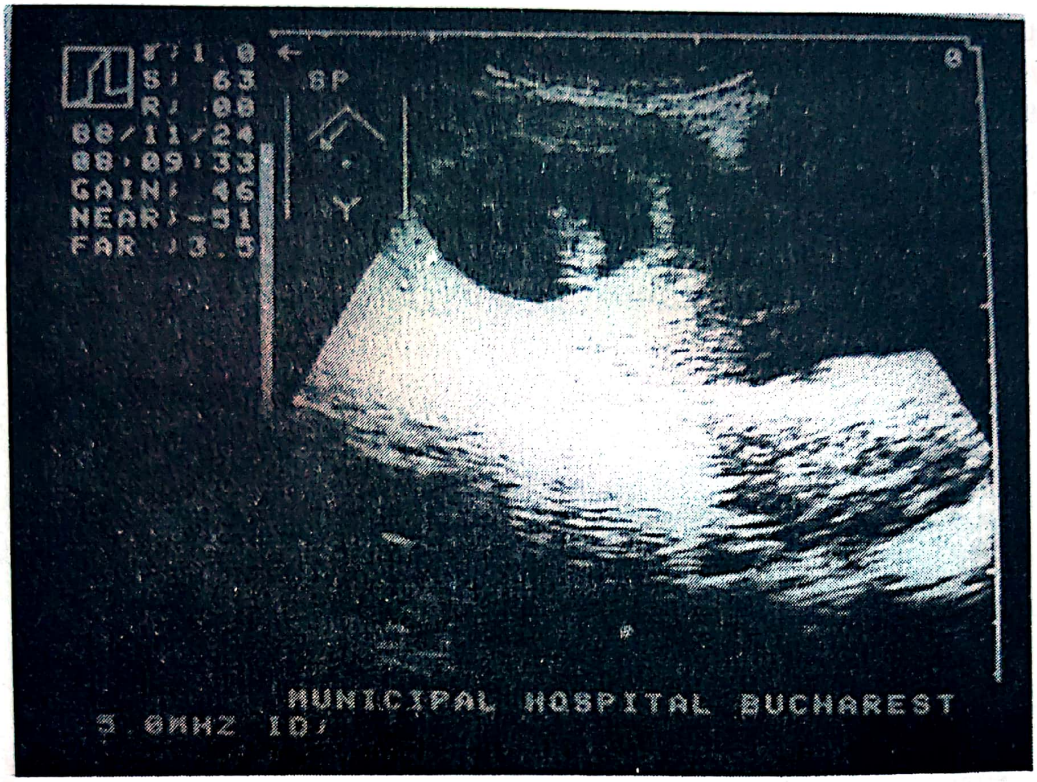


Fig. 12. Aspect ecografic în sarcina de 7 săptămâni (colecţia Laboratorului de Medicină Nucleară a Spitalului Universitar Bucureşti).

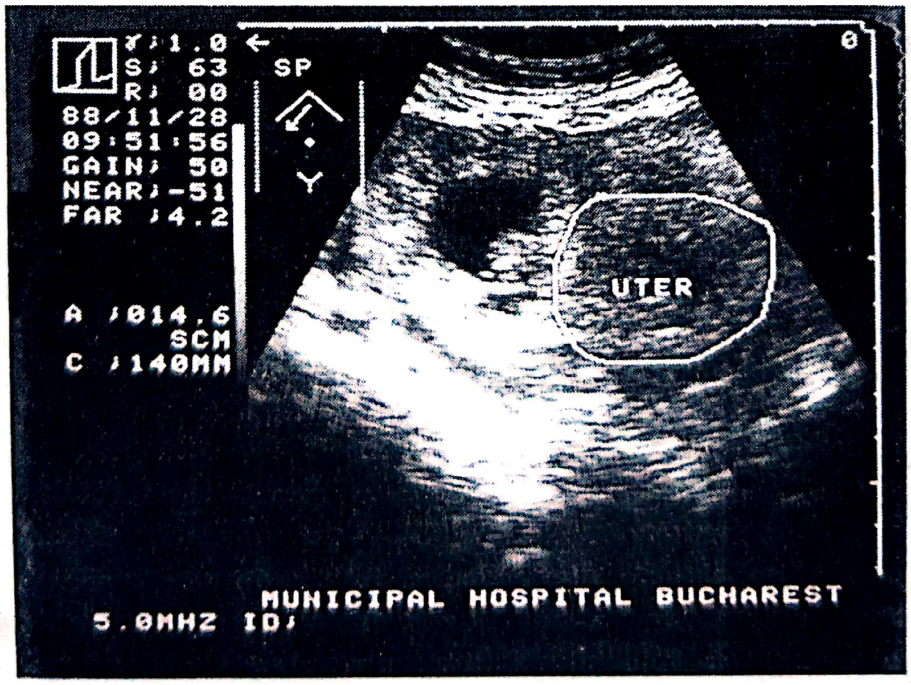


Fig. 13. Aspect ecografic al sarcinii extrauterine (colecţia Laboratorului de Medicină Nucleară a Spitalului Universitar Bucureşti).

Scanned with OKEN Scanner

În ginecologie, ecografia este utilă în diagnosticul şi analiza structurii tumorilor, mai ales prin diferenţierea elementelor chistice şi solide.

Astfel, un chist de ovar prezintă o imagine rotundă delimitată de o capsulă fină, netedă şi regulată, conţinutul lichidian omogen al tumorii neprovocând nici un ecou intrachistic (fig. 14).

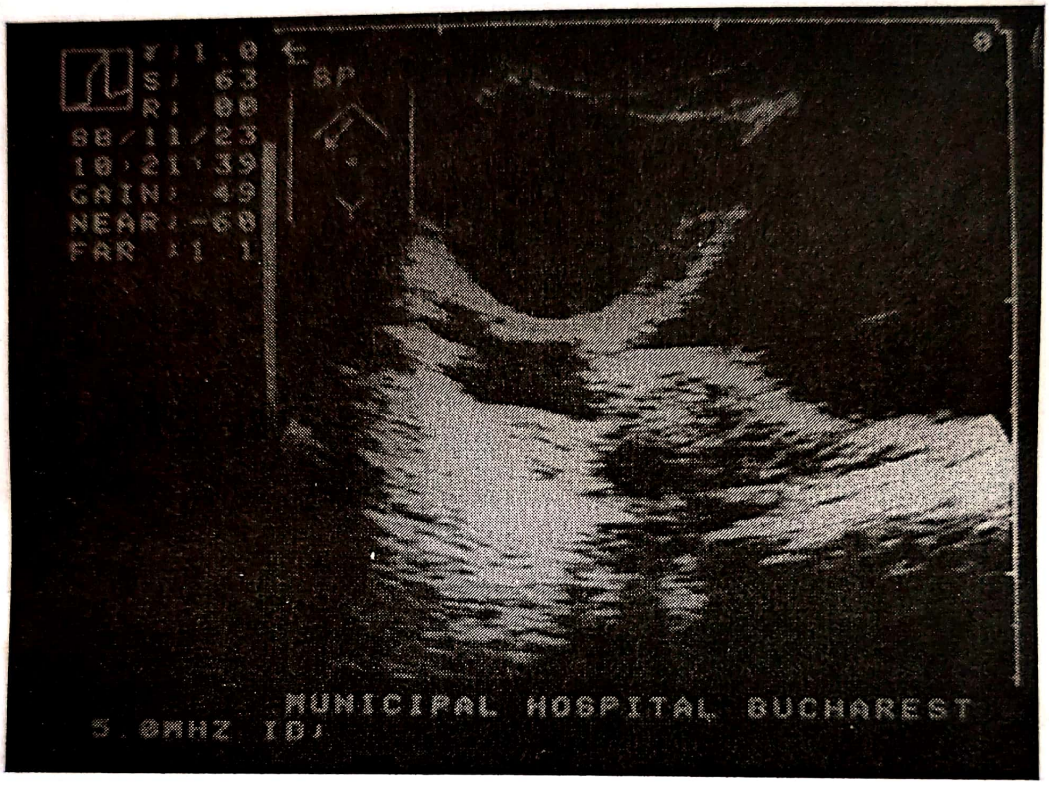


Fig. 14. Aspect ecografic al chistului benign de ovar (colecţia Laboratorului de Medicină Nucleară a Spitalului Universitar Bucureşti).

Un chist neoplazic se traduce prin ecouri intratumorale mai mult sau mai puţin compacte, care nu marchează peretele posterior al chistului.

Un chist dermoid provoacă ecouri intrachistice, nesistematizate, iar un fibrom uterin se prezintă cu pereţii denşi şi groşi.

- **Dozările hormonale**

Dozările hormonilor gonadotropi

a. FSH – hormon foliculostimulant:

- în faza foliculară: 2-8 mUI/ml (15 mUI/ml după alte laboratoare, 5-30 mUI, după Speroff);
- în momentul ovulaţiei: 15-30 mUI/ml (60-80 mUI/ml după unele laboratoare, valori duble faţă de faza foliculară după Speroff);
- în faza luteală: 2-8 mUI/ml (2-10 mUI/ml după alte laboratoare).

În ginecologie, ecografia este utilă în diagnosticul şi analiza structurii tumorilor, mai ales prin diferenţierea elementelor chistice şi solide.

Astfel, un chist de ovar prezintă o imagine rotundă delimitată de o capsulă fină, netedă şi regulată, conţinutul lichidian omogen al tumorii neprovocând nici un ecou intrachistic (fig. 14).

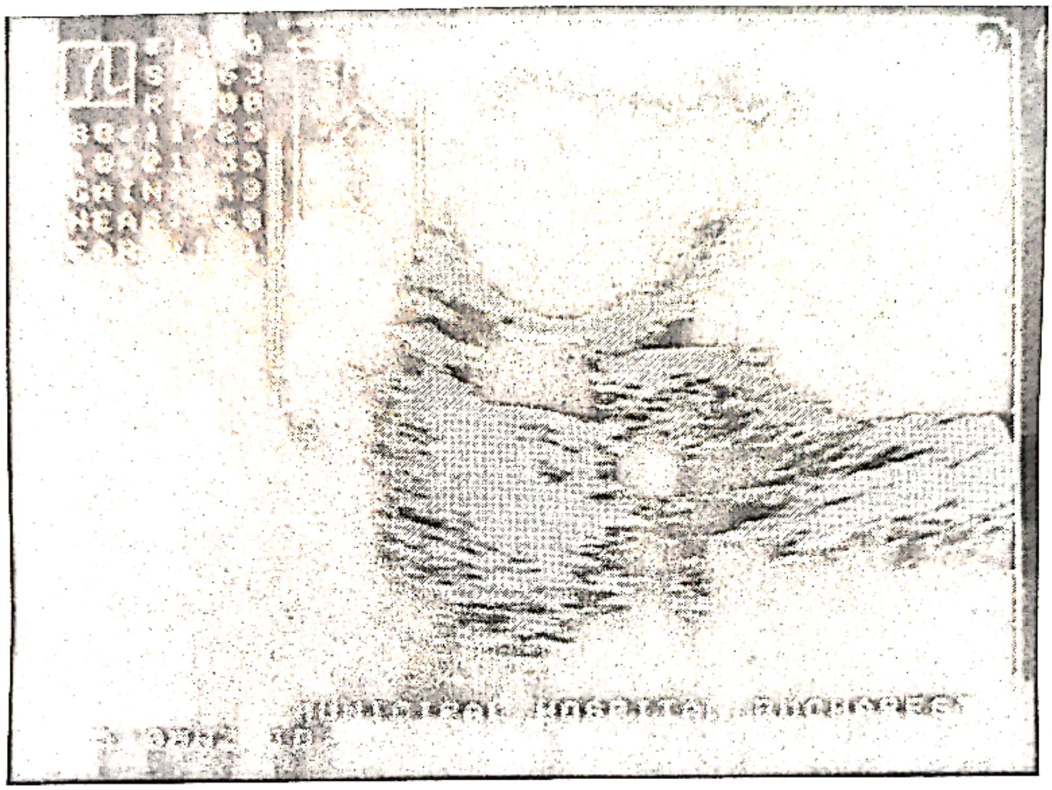


Fig. 14. Aspect ecografic al chistului benign de ovar (colecţia Laboratorului de Medicină Nucleară a Spitalului Universitar Bucureşti).

Un chist neoplazic se traduce prin ecouri intratumorale mai mult sau mai puţin compacte, care nu marchează peretele posterior al chistului.

Un chist dermoid provoacă ecouri intrachistice, nesistematizate, iar un fibrom uterin se prezintă cu pereţii denşi şi groşi.

- **Dozările hormonale**

Dozările hormonilor gonadotropi

a. FSH – hormon foliculostimulant:

- în faza foliculară: 2-8 mUI/ml (15 mUI/ml după alte laboratoare, 5-30 mUI, după Speroff);
- în momentul ovulaţiei: 15-30 mUI/ml (60-80 mUI/ml după unele laboratoare, valori duble faţă de faza foliculară după Speroff);
- în faza luteală: 2-8 mUI/ml (2-10 mUI/ml după alte laboratoare).

Scanned with OKEN Scanner

Valorile FSH cresc într-o insuficienţă ovariană primară, în menopauză sau după administrarea unor droguri cum este clomifenul.

Valorile FSH scad într-o insuficienţă hipotalamo-hipofizară sau după administrarea de estrogeni naturali sau sintetici.

De notat că ciclurile anovulatorii nu prezintă peak-ul din a 13-a şi a 14-a zi.

b. LH – hormon luteinizant. Secreţia acestui hormon este ciclică, pulsatilă, variind, ca şi FSH, în funcţie de fazele ciclului menstrual;

- în faza foliculară: 2-15 mUI/ml (5-25 mUI/ml după alte laboratoare, 5-20 mUI/ml după Speroff);
- în momentul ovulaţiei: 20-100 mUI/ml (60-100 mUI/ml după unele laboratoare, de 3 ori mai mari ca în faza foliculară după Speroff);
- în faza luteală: 2-20 mUI/ml (5-25 mUI/ml după alte laboratoare).

Ca şi în cazul FSH, valorile LH cresc într-o insuficienţă ovariană şi în menopauză şi scad într-o insuficienţă gonadică hipotalamo-hipofizară.

De subliniat că în ovarul polichistic virilizant şi în transsexualism se produce anularea secreţiei pulsatile de LH (Dumitrache şi colab).

c. Gonadotrofinele urinare – GTU – sau prolanul A. Dozarea lor biologică reflectă activitatea globală a hipofizei.

În insuficienţa ovariană şi menopauză valorile GTU cresc moderat, în seminom şi corioepiteliom valorile sunt exagerate, iar în insuficienţa hipotalamo-hipofizară valorile sunt scăzute.

d. HCG – hormon gonadotrop corionic (Prolan B). Dozarea HCG plasmatică este utilă în diagnosticul şi supravegherea sarcinii în mod special pentru diagnosticul sarcinii extrauterine, când se dozează fracţiunea β-HCG şi a sarcinii molare. În sarcină, valorile plasmatice cresc, de la 140 UI/ml în săptămâna a 8-a, la 400 UI/ml în luna a 9-a. La gravidele cu boala trofoblastică, titrul HCG depăşeşte 500 UI. Cât priveşte valorile urinare ale HCG, în sarcina normală variază între 2000-20000 UI/1., valorile peste 20000 UI/l, traducând o hiperactivitate placentară.

Dozarea steroizilor sexuali în sânge

Estradiolul plasmatic este fracţiunea cea mai activă a estrogenilor, valorile normale (dozarea RAI) fiind:

- faza foliculară: 30-90 pg/ml (25-75 pg/ml după Speroff, 0,11-0,33 nmol/l, după alte laboratoare);
- faza preovulatorie (ziua 11-16): 160-350 pg./ml; 200-600 pg/ml în momentul ovulaţiei după Speroff; 0,58-1,28 nmol/l, după alte laboratoare;
- faza luteală: 80-230 pg/ml (100-300 pg/ml după Speroff, 0,29-0,48 nmol/l (Kit E-RSC).

Valorile estradiolului plasmatic cresc în sarcină, în tumorile secretante de estrogeni, în obezitate şi hepatopatii cronice, ca şi după administrarea de estrogeni.

În sarcina oprită în evoluţie, în insuficienţa hipotalamo-hipofizară sau în insuficienţa ovariană primară, se constată valori scăzute ale estradiolului plasmatic (121).

Scanned with OKEN Scanner

Progesteronul plasmatic. Valorile progesteronului plasmatic variază, de asemenea în funcţie de fazele ciclului menstrual, după Kit sau laborator:

- în faza foliculară: 1 ng/ml, după Speroff, 1,1-4,1 nmol/l (Kit P-RSC);
- în faza luteală: 5-20 ng/ml după Speroff, 11-35 nmol/l (Kit P-RSC).

Valorile progesteronului plasmatic sunt crescute în sarcină sau într-un luteom, fiind scăzute în ciclurile anovulatorii prin absenţa corpului galben (121).

Testosteronul plasmatic:

- în faza foliculară: 20 – 80 ng/dl;
- în momentul ovulaţiei: 20-80 ng/dl;
- în faza luteală: 20-80 ng/dl (383).

Valorile normale ale testosteronului plasmatic cu cicluri regulate şi ovulatorii, indică un hirsutism idiopatic, iar o uşoară creştere a acestuia, asociată cu tulburări de menstruaţie, pledează pentru o distrofie ovariană. Valorile crescute ale testosteronului plasmatic indică o tumoră ovariană sau suprarenaliană, o hipertricoză sau un bloc enzimatic (311).

17-hidroxiprogesteronul plasmatic:

- în faza foliculară: 15-70 ng/dl;
- în faza luteală: 35-240 ng/dl.

De notat că imunotestul pentru 17-hidroxiprogesteron a înlocuit determinarea nivelului pregnanetriolului urinar ca metodă de diagnostic a deficieinţelor de enzime adrenale. S-a constatat că există diferenţe dramatice între valorile la indivizii normali şi la cei cu hiperplazie adrenală, la care se observă niveluri de 5 până la 2.000 de ori mai mari.

La fel, imunotestul cu dehidroepiandrosteron sulfat (DHAS) a înlocuit măsurarea 17-cetosteroizilor urinari ca metodă de evaluare a secreţiei de androgen adrenal, corelându-se clinic cu valorile 17-cetosteroizilor urinari. Valorile normale, la femeia adultă, sunt între 1-5 ng/ml (383).

Într-adevăr, ca şi în cazul 17-cetosteroizilor, senescenţa se asociază cu scăderea DHAS, accelerând, astfel, menopauza, şi devenind de nedetectat după vârsta de 70 ani (383).

O creştere a valorilor DHAS indică o hiperandrogenie de origine suprarenaliană.

Dozarea urinară a steroizilor

Estrogenii totali urinari. Curba secreţiei estrogenilor este ciclică, cu un vârf între zilele 14-21 ale ciclului menstrual. Maxima secreţiei se situează în perioada de ovulaţie, valorile normale variind în funcţie de faza de ciclu investigată:

- faza foliculară: 15-20 μg/24 ore;
- în momentul ovulaţiei: 30-50 μg/24 ore;
- faza luteală: 20-40 μg/24 ore.

Astăzi, dozarea de estrogeni totali în urina din 24 ore a fost înlocuită cu dozarea estradiolului plasmatic.

Complexul pregnandiol. Principalul metabolit al progesteronului se dozează în urina din 24 ore, valorile normale, prin metoda Allen, fiind de 4-6 mg/24 ore. O dată cu introducerea dozării plasmatice a progesteronului, folosirea dozării complexului pregnandiol urinar s-a redus mult astăzi.

Scanned with OKEN Scanner

17-OH-Cs – 17 – hidroxicorticoizii urinari

Se dozează în urina din 24 de ore, pentru a evita variaţiile şi secreţia de steroizi care au loc în timpul zilei, având un ritm circadian (două treimi din valori se constată diurn şi numai o treime nocturn).

Acest grup cuprinde hormonii precursori şi metaboliţii glucocorticoizilor (metoda Porter-Silber): cortizolul (compus F), care este glucocorticoidul uman principal, cortizonul (compus E), care este un metabolit al cortizolului la om, dezoxicortizolul (produs S), tetrahidrocortizolul (tetra F), tetrahidrocortizonul (tetra E) şi tetrahidro-S (121).

De notat că excreţia 17-KS în urină este în funcţie de vârstă, lucru important de reţinut pentru evaluarea femeilor în vârstă (383).

La femeia adultă, valorile normale se situează între 3,5-5,5 şi 3-6 mg/24 ore, după datele Institutului de Endocrinologie Bucureşti.

17-cetosteroizii (17-KS) sunt cataboliţii hormonali care prezintă funcţia ceto la carbonul 17.

Valorile normale variază în funcţie de laborator, în limite între 8-12 mg/urină din 24 ore, după Speroff, valorile normale la femeie fiind de 10 ± 3 mg/24 ore.

Prolactina (PRL) se dozează prin metoda RIA, în serul recoltat dimineaţa, valorile normale variind după Kit (0-20 mg).

În amenoreea-galactoreea prin adenom hipofizar secretant de PRL, valorile sunt excesiv de crescute, fiind moderat crescute în amenoree şi/sau galactoree sau chiar normale în leziunile hipotalamo-hipofizare.

O hiperprolactinemie netă recomandă efectuarea unei radiografii de şa turcească şi a unei tomografii computerizate, în scopul depistării unui adenom hipofizar secretant de PRL.

În schimb, o creştere discretă a nivelului de prolactină este dificil de evidenţiat, datorită caracterului secretor pulsatil al acestui hormon, fiind necesar un test de stimulare TRH, un test dinamic (311).

Teste, dozări dinamice

Dacă dozările statice aduc informaţii doar asupra unui anumit moment al ciclului, dozările dinamice studiază răspunsul unei glande după administrarea unei substanţe, după o anumită terapie.

Testele dinamice explorează axa hipotalamo-hipofizară sau gonadele, determinările fiind în mod obişnuit plasmatice (311).

Testul la gonadoliberină LH-RH (GnRH). Se utilizează în special în studierea amenoreelor cu nivel normal sau scăzut de gonadotrofină pentru a decela cauzele funcţionale şi organice. Testul constă în administrarea a 100 mg de GnRH intravenos şi dozarea FSH şi LH la 0, 30, 45, 60 şi 90 de minute. Ca răspuns la administrarea de GnRH, hipofiza eliberează gonadotrofinele FSH şi LH.

În mod normal, nivelul de bază al FSH se multiplică de 1 sau 2 ori, în timp ce nivelul LH se multiplică de 4 sau 6 ori, ceea ce confirmă o bună funcţionare hipofizară. Un rezultat negativ pledează pentru o patologie hipofizară funcţională sau organică (amenoree).

Scanned with OKEN Scanner

De notat că perioada prepubertară este caracterizată printr-un răspuns FSH predominant (311).

Testul la clomid (clomiphene). Testul constă din administrarea a 100 mg (2 comprimate) de clomid pe zi, între a 5-a şi a 9-a zi a ciclului, răspunsul apreciindu-se prin curba termică:

- răspunsul de tip 1 – absenţa decalajului termic şi a menstruaţiei;
- răspunsul de tip 2 – absenţa decalajului şi prezenţa menstruaţiei;
- răspunsul de tip 3 – decalaj termic şi prezenţa menstruaţiei.

Un rezultat pozitiv al testului indică o funcţionare normală a axului hipotalamo-hipofizo-ovarian, în timp ce un rezultat negativ nu permite determinarea, localizarea nivelului la care a intervenit tulburarea (hipotalamus, hipofiză sau ovare). Din acest considerent este necesară asocierea cu testul la GnRH. Alte teste folosite sunt testul de stimulare la estrogeni pentru a evidenţia prezenţa feed-back-ului pozitiv la estrogeni, testul de stimulare la gonadotropi pentru diferenţierea unei insuficienţe ovariene primare de cea secundară, sau testul de supresie la estrogeni.

Testul la tireoliberină (TRH) pentru explorarea prolactinei. Testul constă în administrarea intravenoasă a 250 μg de TRH pentru a depista hiperprolactinemiile potenţiale.

În mod normal, nivelul de bază al prolactinei se multiplică de 3 sau 4 ori.

Testul este indicat în explorarea unei sterilităţi ovariene sau a unei disovulaţii, când nivelul de bază al prolactinei este la limită şi poate fi asociat, eventual şi cu testul la GnRH.

Testul de supresie la L-DOPA (precursor al dopaminei) creşte secreţia de PIF (Prolactin Inhibiting Factor) conducând la diminuarea secreţiei de PRL. Testul constă în administrarea per os a 500 mg Levo-DOPA şi dozarea prolactinei la 15-20-30-60-120-180 minute. Răspunsul este pozitiv în hiperprolactinemiile netumorale cu scăderea valorilor de bază cu peste 70% şi este negativ în adenomul hipofizar hipersecretant de PRL (121).

Testul la progesteron sau testul de luteinizare a mucoasei. Testul constă în administrarea a 20 mg (2 comprimate) a unui progestativ (medroxiprogesteron) timp de 10 zile, şi se aşteaptă menstruaţia la 2-3 zile de la oprirea tratamentului.

Dacă există o impregnare estrogenică prealabilă, apare menstruaţia, testul fiind pozitiv.

Acest test este indicat în întârzierile de pubertate şi în premenopauză, când apar neregularităţile ciclului, şi în amenoree (311).

Testul la Clomifen + dexametazonă sau la gonadotropi + dexametazonă. Acest test explorează dinamica secreţiei ovariene, după suprimarea secreţiei steroide adrenale. Atât înainte, cât şi după efectuarea probei, se dozează 17 Cs, 17 Cs-3 fr, 17 OH, pregnandiolul şi estrogenii. Răspunsul normal se traduce prin scăderea sau prăbuşirea 17 OH şi DHA.

În hipergonadismul hipergonadotrop şi areceptivitate gonadală la LH, răspunsul este negativ, în timp ce în hipergonadismul hipogonandotrop şi în ovarul polichistic, răspunsul este pozitiv.

Scanned with OKEN Scanner

Teste adrenale. Cortizolul liber din urina de 24 ore. Valoarea normală se situează între 20 şi 90 μg/ 24 ore.

Nivelul de cortizol din sânge. ACTH se secretă pulsatil, având un ritm circadian, cu cele mai ridicate valori dimineaţa şi cele mai scăzute seara: 10-25 μg/dl dimineaţa, ca seara valorile să fie la jumătatea celor de dimineaţa.

Testul de stimulare ACTH este un test pentru determinarea rezervelor adrenale şi constă în administrarea de ACTH sintetic în doză de 0,25 mg. În mod normal, nivelul plasmatic de cortizol ar trebui să crească de 2-3 ori peste nivelul iniţial în 30-60 de minute.

Glandele adrenale, care nu au fost expuse la ACTH o perioadă mai lungă de timp, nu vor reacţiona însă normal (383).

Testul la Metopiron (Metiraponă) este un test care explorează integritatea axului hipotalamo-hipofizo-adrenal (test al rezervelor de ACTH).

Metopironul blochează activitatea enzimei 11-β hidroxilaza în glanda adrenală şi astfel împiedică producţia de cortizol.

Ca urmare a blocării secreţiei de cortizol, are loc defrenarea secreţiei de ACTH şi o brutală eliberare a acestuia, ceea ce stimulează sinteza precursorilor cortizolici.

Această creştere masivă este evidenţiată prin valorile excesive de 17 OH-Cs dozate urinar.

Ca tehnică, se administrează oral 250 mg Metopiron la fiecare 4 ore sau 6 ore, nivelul de 17-OH Cs trebuind să se dubleze în timpul celor 24 ore de la administrarea Metopironului. Răspunsul este pozitiv în hipercorticismul hiperplazic, mediu în adenoamele prolactinice şi insuficienţa hipofizară secundară şi negativ în insuficienţa hipofizară şi CSR primară, craniofaringiom sau hipercorticismul tumoral (121).

Dozările hormonale tiroidiene. Funcţia tiroidiană are corelaţii strânse cu biologia reproducerii umane, dar investigaţiile acesteia sunt apanajul serviciilor specializate de endocrinologie. Din acest considerent, vor fi doar amintite principalele metode de investigaţie a funcţiei tiroidiene, fără a intra în amănunte, cu detalii tehnice: determinarea T_3 (3,5,3'), triiodotironinei serice (hormonul tiroidian activ), dozarea T_4 (3,5,3',5'), tetraiodotironina-tiroxina serică (principalul hormon tiroidian), determinarea TSH, care vor fi completate în funcţie de contextul clinic, cu ecografia tiroidiană, o scintigramă, o radiocaptare tiroidiană, tomografie computerizată (aceasta din urmă fiind contraindicată în sarcină), o reflexogramă achiliană etc.

- **Glera cervicală**

Studiul glerei cervicale reprezintă un timp important în investigarea sterilităţii, efectuându-se în zilele 11-13 ale ciclului menstrual, în absenţa unei infecţii cervicale şi la distanţă de alte explorări ginecologice.

Ca tehnică, după ştergerea secreţiilor de la nivelul colului cu un tampon steril, se exprimă colul între cele două valve şi se recoltează glera cu o pensă port-tampon sau cu o pipetă aspirativă.

Scanned with OKEN Scanner

Se apreciază apoi cantitatea, filanţa sau viscozitatea şi capacitatea de cristalizare.

Cantitatea mucusului cervical este direct proporţională cu cantitatea de estrogeni, fiind redusă, moderată sau abundentă, cu un pH alcalin (7,8 – 8) la nivelul endocolului şi 6,5 – 7,5 la nivelul exocolului.

În prima parte a ciclului, glera devine progresiv mai abundentă, în momentul ovulaţiei fiind în cantitate maximă.

Pentru aprecierea filanţei şi elasticităţii, se întinde glera între braţele unei pense. O gleră filantă se poate întinde 8-12 cm între braţele pensei.

Apoi, glera se etalează pe o lamă şi se usucă în vederea studierii, aprecierii cristalizării acesteia. În momentul ovulaţiei cristalizarea este maximă, cu arborizaţii simetrice, în formă de frunză de ferigă, cu nervuri, ramificaţii secundare.

Absentă în sarcină, cristalizarea este maximă în hiperestrogenemie şi diminuată sau chiar absentă în hipoestrogenemie.

După ovulaţie, în a doua parte a ciclului, glera se modifică, devenind opacă şi groasă, pierzându-şi elasticitatea.

- **Alte investigaţii în sterilitatea cuplului**

În investigarea cuplului steril, de mare utilitate sunt şi spermograma, testul postcoital Hühner-Sims (studiul ascensiunii spermatozoizilor în glera cervicală), ca şi biopsia testiculară, care vor fi prezentate la capitolul despre sterilitate.

- **Investigaţii genetice**

Cariotipul ilustrează atât numărul, cât şi morfologia cromozomilor, cariotipul uman având 46 cromozomi: 22 perechi de autozomi şi 2 heterozomi (gonozomi) sau cromozomii sexuali.

La femei, formula cromozomială normală este 46, XX – iar la bărbat, 46, XY.

După C. Dumitrache şi colab., în patologia gonadică, atât modificările cantitative, cât şi calitative interesează, în special, gonozomii, întâlnindu-se aspecte variate:

- plus gonozomial – XXX – superfemelă sau XXY – sindromul Klinefelter;
- minus gonozomial – X0 – sindromul Turner.

Se mai pot întâlni şi asocieri gonozomiale diverse (linii normale cu linii patologice, X0/XY, Y0/XX), sau asocieri ale mai multor linii alternative (XXY, XXXY etc.).

Cromatina sexuală sau corpusculul Barr-Bertran se determină pe celulele mucoasei jugale.

Cromatina sexuală apare ca o formaţiune triunghiulară sau plan-convexă în nucleul central, reprezentând cromozomul sau cromozomii X, inactivaţi, supranumerari unui cromozom X.

După C. Dumitrache şi colab., testul Barr este pozitiv la sexul feminin normal (XX), în caz de superfemelă (XXX- doi corpusculi) sau în sindromul Klinefelter (XXY, XXXY etc.), în care se constată unul sau mai mulţi corpusculi.

Testul Barr este negativ la sexul masculin normal (XY), sindromul Turner (X0), testiculul feminizant (XY), şi disgenezia gonadală pură (X0, XY). În avorturile genetice

Scanned with OKEN Scanner

se întâlnesc obişnuit, anomalii cromozomiale numerice (trisomii, monosomii, poliploidii), dar şi anomalii ale cariotipului, de unde necesitatea determinării acestuia în avorturile precoce.

- **Alte investigaţii imagistice**

Alături de ecografie sau histerosalpingografie, ginecologia endocrinologică beneficiază şi de aportul altor investigaţii imagistice, ca investigaţiile radiologice standard (radiografia de şa turcească, stabilirea vârstei osoase), tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică nucleară.

Radiografia de şa turcească este utilă, în primul rând, în diagnosticul unei amenorei, indicând modificări ale acesteia, o extensie supraselară a unui proces tumoral.

O hiperprolactinemie netă impune efectuarea unei radiografii de şa turcească, în scopul depistării unui adenom hipofizar secretant de prolactină.

Radiografia de şa turcească este utilă mai ales în diagnosticul etiologic al unei amenorei. Într-adevăr, radiografia de şa turcească este singura în măsură să discearnă între o cauză hipotalamică şi o cauză hipofizară de amenoree, deşi locul acesteia a fost luat astăzi de tomografia computerizată.

Ţinând cont de faptul că tomografia este o investigaţie costisitoare, unii autori recomandă radiografia de şa turcească pentru screening în amenoree.

Radiografia de şa turcească este, de asemeni, utilă în diagnosticul unor tumori hipotalamo-hipofizare, ca adenomul cromofob, când şaua este mărită şi balonată, ca şi în investigarea patologiei ovariene corelative, în sindromul endocrino-ginecologic al endocrinopatiilor (256).

Stabilirea vârstei osoase se realizează printr-un examen radiologic care investighează tulburările de osteogeneză în funcţie de momentul apariţiei nucleilor de osificare, apreciind în acelaşi timp şi momentul închiderii cartilajului de creştere al epifizelor distale ale radiusului şi cubitusului. În ginecologia endocrinologică, de mare importanţă este stabilirea vârstei osoase în pubertatea precoce, ca şi a momentului închiderii cartilajului de creştere a epifizelor distale ale radiusului şi cubitusului, care are loc la 22-22 ani. În sindromul adreno-genital se produce o sudare precoce a cartilajelor de creştere.

Tomografia computerizată (tomodensitometria) este o metodă imagistică neinvazivă de vizualizare a structurilor organismului, având ca principiu absorbţia diferenţiată a razelor X, în funcţie de densitatea ţesuturilor explorate. Ca tehnică, realizarea examenului se efectuează după injectarea intravenoasă a unei substanţe de contrast iodate, ceea ce creşte sensibilitatea metodei.

Deoarece oferă un contrast foarte bun, permite evidenţierea cu o claritate deosebită a structurilor osoase, musculare sau viscerale şi prezenţa unor formaţiuni tumorale, precizând localizarea, dimensiunile, densitatea, vascularizaţia şi raporturile anatomice cu formaţiunile înconjurătoare.

Din acest punct de vedere, tomografia computerizată este o metodă calitativ superioară de explorare, fiind indicată, practic, în diagnosticul tuturor afecţiunilor tumorale ale glandelor endocrine şi, în special, în explorarea formaţiunilor intracraniene, ca tumorile hipofizare.

Scanned with OKEN Scanner

Prezintă, însă, un dezavantaj, acela al iradierii, fiind contraindicată deci în sarcină, dezavantaj pe care îl elimină o altă investigaţie imagistică modernă – rezonanţa magnetică nucleară.

Rezonanţa magnetică nucleară (RMN), este o metodă imagistică neinvazivă, dinamică, de studiere a organismului uman, care utilizează undele magnetice şi nu radiaţiile ionizante.

Metoda prezintă toate avantajele oferite de tomografia computerizată. În plus, posedă o sensibilitate mai mare pentru tumorile intracraniene şi pentru că este neiradiantă, timpul de expunere poate fi mai mare, permiţând repetarea investigaţiei (121).

- **Densitatea osoasă**

Este o metodă modernă de investigaţie, care determină masa şi densitatea osoasă, în ginecologia endocrinologică, având următoarele indicaţii:

- screening pentru profilaxia osteoporozei, obligatoriu în multe ţări dezvoltate;
- femeile cu deficit estrogenic, osteoporoza din hipogonadismul feminin, sau osteoporoza sexoidoprivă (121);
- monitorizarea masei osoase şi a densităţii osoase în scopul aprecierii eficacităţii terapeutice.

Măsurarea densităţii osoase se efectuează prin mai multe metode: metode de absorbţie fotonică, tomografie computerizată cantitativă, absorbţie dublă cu raze X/DEXA şi prin ultrasunete, ultimele două metode fiind folosite şi în Institutul de Endocrinologie Bucureşti.

Absorbţia duală cu raze X (DEXA) este cea mai performantă şi evoluată tehnică de absorbţiometrie, măsurătorile realizându-se la nivelul scheletului integral, la nivelul coloanei vertebrale în incidenţa anteroposterioară, la nivelul coloanei vertebrale în incidenţa laterală, la femur şi antebraţ.

Metoda foloseşte o sursă de raze X, prezentând multiple avantaje: timp de scanare scurt, reducerea iradierii, rezoluţie mare etc.

Cât priveşte densiometria cu ultrasunete, aceasta este utilizată sub forma a două metode: atenuarea benzii ultrasonice în calcaneu şi determinarea vitezei sunetului în patelă *in vivo* (121).

- **Metode de endoscopie ginecologică**

Celioscopia (laparoscopia) este o endoscopie luminoasă a cavităţii pelviene, după crearea unui pneumoperitoneu sub anestezie.

În ultimii 20 de ani, s-au obţinut progrese deosebite în chirurgia endoscopică, cu un mare impact pentru chirurghia ginecologică.

În prezent, este cel mai folosit procedeu chirurgical în S.U.A., 30-80% din intervenţiile chirurgicale în ginecologie făcându-se prin endoscopie.

Chirurgia endoscopică este o alternativă modernă la chirurgia clasică, prezentând o serie de avantaje:

- combină stabilirea diagnosticului cu terapia în aceeaşi şedinţă şi cu aceeaşi anestezie;

- este mai puţin agresivă şi reduce aderenţele în pelvis comparativ cu laparotomia;
- este mai economică în comparaţie cu procedeele chirurgicale clasice, avantaj care nu este de neglijat. Într-adevăr, costul pentru intervenţia chirurgicală este redus cu 50-60% în comparaţie cu laparotomia, spitalizarea este minimă, iar perioada de recuperare postoperatorie este redusă de 4-6 ori faţă de laparotomie, ceea ce constituie un avantaj enorm pentru societăţile de asigurări de sănătate.

Laparoscopia este deosebit de utilă, atât în diagnosticul pozitiv, cât şi diferenţial al afecţiunilor organelor din pelvis, permiţând vizualizarea acestora:

- diagnosticul sarcinii extrauterine, al endometriozei, al tumorilor ovariene sau al unui nodul fibromatos;
- bilanţul unei amenorei, diagnosticul unei malformaţii genitale;
- disgeneziile gonadale, în care intervenţia oferă şi avantajul prelevării de material pentru biopsie, gonadele fiind reduse la o bandeletă;
- sindromul de testicul feminizant, în care celioscopia confirmă absenţa uterului, ovarelor şi trompelor;
- ageneziile ovariene, în care uterul este mic, trompele sunt hipoplazice, terminându-se cu o bandeletă albă;
- ovarul rudimentar, mic, fusiform, având suprafaţa netedă (256);
- hipoplaziile uterine;
- în sterilitate, pentru a verifica permeabilitatea tubară şi a evidenţia sediul bridelor şi aderenţelor;
- evidenţierea corpului galben, pentru diagnosticul ciclurilor ovulatorii şi aprecierea puncţiei ovariene pentru fertilizarea in vitro;
- în sindromul ovarelor polichistice, în care ovarele sunt mari, alb-sidefii, cu capsula îngroşată (ovarele de porţelan). Intervenţia oferă şi avantajul electrocauterizării suprafeţei ovarelor, procedeu care tinde să înlocuiască rezecţia cuneiformă a ovarului.

Histeroscopia este o metodă de explorare vizuală a cavităţii uterine cu un endoscop special (histeroscop), introdus în col pe cale vaginală, după distensia lichidiană a cavităţii uterine.

Indicaţiile histeroscopiei diagnostice sunt următoarele:

- sângerările uterine anormale;
- sterilitatea;
- evidenţierea corpilor străini, a unui dispozitiv intrauterin;
- sinechiile uterine;
- malformaţiile (septuri uterine);
- cancerul endocervical şi endometrial (35; 221).

- **Diagnosticul de laborator al sarcinii**

a. Reacţiile biologice de sarcină, în prezent abandonate, se bazează pe apariţia de gonadotrofine corionice în organismul femeii gravide, care devin pozitive începând din a 23-24-a zi de sarcină. Urina maternă este injectată la animale de

experienţă, la care se produce ovulaţia sau eliminarea de spermă. Cele mai folosite teste sunt:

- reacţia Fredmann: apariţia de foliculi hemoragici pe ovarele de iepure (răspuns în 48 de ore);
- reacţia Achheim-Zondek – hiperemie ovariană la şoricioaica impuberă;
- reacţia Galli-Mainini – apariţia de spermatozoizi în lichidul cloacal al broscoiului (răspuns în trei ore);

b. Testele imunologice mai noi sunt mult mai rapide.

Gonadotrofina umană are proprietăţi antigenice şi injectată la animale produce antiser, astfel încât şi testul imunologic este posibil.

Se utilizează un amestec de antiser de iepure imunizat şi de eritrocite de oaie, sensibilizate, cu răspuns în două ore.

- **Alte investigaţii**

În funcţie de contextul clinic, se mai poate recurge şi la alte investigaţii precum:

- rectoscopie, cistoscopie în aprecierea extinderii unui neoplasm uterin şi în endometrioză;
- examen oftalmologic indicat în diagnosticul modificărilor câmpului vizual şi fundului de ochi, în tumorile hipofizare;
- EKG, hemoleucogramă, sumar urină, uree, glicemie, creatinină etc.

4. Sânul

Examenul clinic al sânului

Examenul sânului constituie o parte importantă a examenului clinic general, datorită frecvenţei afecţiunilor de la acest nivel.

Într-adevăr, sânul reprezintă principalul loc de elecţie a cancerului la femeie, tumoră care oferă şanse de vindecare dacă este diagnosticată precoce şi se efectuează un tratament adecvat. Detectarea precoce a cancerului de sân este dependentă de efectuarea atentă a examenului clinic al sânului. În acelaşi timp însă, la nivelul sânului se întâlnesc o serie de afecţiuni benigne, care pot fi diagnosticate rapid şi tratate corespunzător. Astfel, sânul poate fi sediul unui proces inflamator, al unei mastite sclerochistice, sau sediul altor leziuni benigne, care se pot diferenţia de cancer. Leziunile infecţioase, întâlnite mai ales în perioada de lăuzie; sunt mult mai rare de la apariţia antibioticelor, dar se întâlnesc încă şi trebuie tratate cu multă atenţie.

Iată de ce obişnuinţa de a examina sânul la toate femeile care vin la consultaţie pentru alte afecţiuni decât cele ale glandei mamare trebuie să intre în practica de rutină a tuturor medicilor.

Examenul sânilor este la fel de important la bărbat ca şi la femeie. Comparativ, cancerul de sân este mai rar la bărbat şi reprezintă numai 1% din toate cancerele de sân.

Scanned with OKEN Scanner

Totuşi, trebuie să se ştie că există şi că prezintă aceleaşi semne ca şi la femeie (John Prior, Jack Silberstein).

Bărbatul poate prezenta, de asemenea, o mastită sau o ginecomastie (hipertrofia glandei mamare la bărbat). Examenul sânilor se derulează după un proces strict şi logic care trebuie să includă nu numai sânii, dar şi zonele de drenaj limfatic. Fie că se efectuează în spital, fie că se examinează în cabinetul de consultaţie ambulator, este foarte important să se procedeze la un examen vizual complet, bolnava fiind dezbrăcată până la brâu. Ea va fi examinată în poziţie şezândă, apoi culcată, examenul constând din inspecţia şi palparea minuţioasă.

A. Inspecţia. Prin inspecţie se va acorda o atenţie specială simetriei aspectului exterior, stării mamelonului şi retracţiei pielii.

Simetria. Un anumit grad de asimetrie nu este neobişnuit şi de obicei este rezultatul unei diferenţe în dezvoltarea sânilor. Această situaţie este suficientă, uneori, să creeze o gravă problemă psihologică.

Asimetria, creşterea în dimensiuni a unui sân, indică totuşi o anomalie congenitală, o formaţiune chistică, o leziune inflamatorie sau o tumoră.

Asimetria este mai uşor de observat dacă femeia este examinată în poziţie şezândă.

Aspectul superficial. Pentru o inspecţie corectă a sânilor este necesară o bună iluminare.

Eritemul poate însoţi o inflamaţie sau poate indica o invadare a limfocitelor superficiale printr-un proces neoplazic – mastita carcinomatoasă. Acest eritem reprezintă o reacţie locală a pielii la o leziune canceroasă infiltrantă sau necrozantă subiacentă. O creştere a vascularizaţiei superficiale poate reprezenta aportul sanghin accesoriu unei tumori maligne.

Edemul sânului, care se traduce prin pori şi foliculi piloşi mai pronunţaţi sau mai vizibili, poate fi semnul unei leziuni inflamatorii sau neoplazice. Deşi substratul patologic al acestor două varietăţi de edem este diferit, este imposibil de diferenţiat prin examenul fizic.

Edemul care însoţeşte cancerul este dat de un blocaj mecanic al vaselor limfatice cutanate de către celulele neoplazice. Acest tip de edem, cauzat de obstrucţia limfocitelor, este denumit limfedem. Aspectul edematos al tegumentelor într-un cancer de sân este frecvent desemnat sub denumirea de „coajă de portocală" (fig. 15).

Edemul inflamator este dat de o extravazare în spaţiile intercelulare. El este produs de creşterea permeabilităţii capilare date de acţiunea agentului iritant. Trebuie totdeauna notată localizarea exactă a edemului la suprafaţa sânului.

În sarcină, sânii devin hipertrofici, areola se măreşte şi pigmentaţia se intensifică. Uneori, apare o areolă secundară, iar reţeaua venoasă este foarte dezvoltată (reţeaua venoasă Haller). Creşterea în volum a sânilor este dată de hipertrofia ţesutului mamar în vederea lactaţiei.

Mamelonul va fi examinat cu atenţie pentru a evidenţia o eventuală scurgere, dimensiunea, forma, aspectul general, sângerarea, retracţia sau ulceraţia. De multe ori, se poate observa oarecare asimetrie ca şi o inversiune, aceasta din urmă neavând semnificaţie decât dacă este de origine recentă.

Scanned with OKEN Scanner

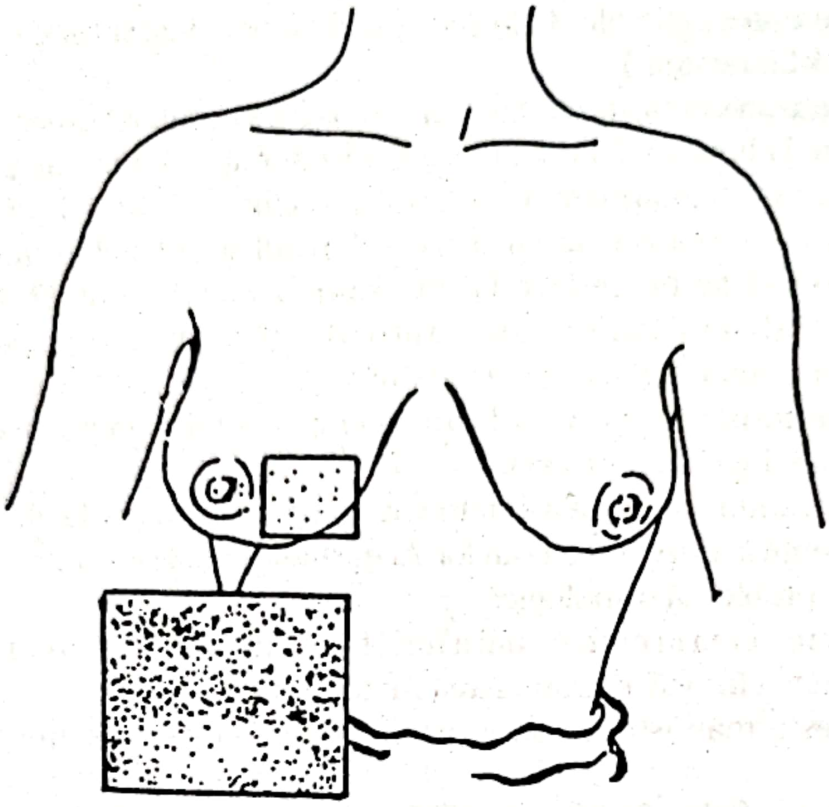


Fig. 15. „Coajă de portocală" provocată prin obstrucţia limfaticelor de către celulele tumorale (după J. Prior J, J. Silberstein).

Ulceraţia mamelonului poate indica o leziune tumorală malignă dacă un singur mamelon este ulcerat.

Atingerea bilaterală indică, în general, o leziune dermatologică benignă. Trebuie notată şi natura eventualelor sângerări a canalelor galactofore. Aceste sângerări pot fi seroase, citrine, galbene, verzui, albăstrui, sanguinolente.

Sângerarea este dată de cele mai multe ori de un papilom benign intracanalicular.

Scurgerea sanguinolentă nu se întâlneşte decât la 1% din cazurile de cancer al sânului. Scurgerile mamelonare, a căror coloraţie poate varia de la citrin clar la albastru, trecând prin nuanţe de galben şi verde – se observă obişnuit în mastita sclerochistică (328).

În sarcină, mameloanele devin mai mari şi mai mobile, lucru de care trebuie ţinut cont în timpul inspecţiei.

Retracţia pielii se manifestă printr-o depresiune mai mult sau mai puţin marcată a pielii într-un loc sau altul al sânului sau mamelonului, fiind o indicaţie de carcinom, deşi ea poate rezulta şi din necroza ţesutului grăsos traumatizat.

Anatomic, sânul este situat între foiţele superficiale şi profunde ale aponevrozei superficiale. Ligamentele suspensoare, care constituie septurile aponevrotice ale glandei, traversează sânul între aceste două foiţe. Deoarece ţesutul mamar este situat în proximitatea pielii, orice proces infiltrant sau necrozant exercită o tracţiune anormală asupra acestor ligamente, creând astfel o depresiune a pielii la acest nivel.

Procesul patologic responsabil de retracţia pielii poate să fie doar o simplă necroză grasă consecutivă unui traumatism. Ca urmare a necrozei, proliferarea

fibroblaştilor antrenează o scurtare a fibrelor ligamentare în regiunea interesată. Orice proces inflamator acut poate provoca acelaşi gen de retracţie.

Trebuie precizat faptul că sânul nu prezintă nici un semn evident de inflamaţie acută, retracţie a pielii, ca martor, ca indicator al unei tumori maligne.

În cancerele avansate, alte semne de tumefacţie, fixitatea pielii, ulceraţia sunt elemente evidente care pot duce la punerea diagnosticului fără dificultate. În leziunile de debut şi în particular la obeze, o uşoară retracţie a pielii poate constitui un semn fizic foarte precoce, permiţând orientarea diagnosticului. Pentru a pune în evidenţă fenomenul de retracţie a pielii, la început pacienta va trebui examinată într-o poziţie în care să se execute o tracţiune pe ligamentele suspensoare ale sânilor (201; 202).

Bolnava va fi examinată în ortostatism şi cu braţele ridicate deasupra capului. Ridicând braţele se produce în mod egal ridicarea celor doi sâni. O leziune care produce scurtarea ligamentelor suspensoare este de presupus că va produce şi o retracţie sau deviere a mamelonului (fig. 16).

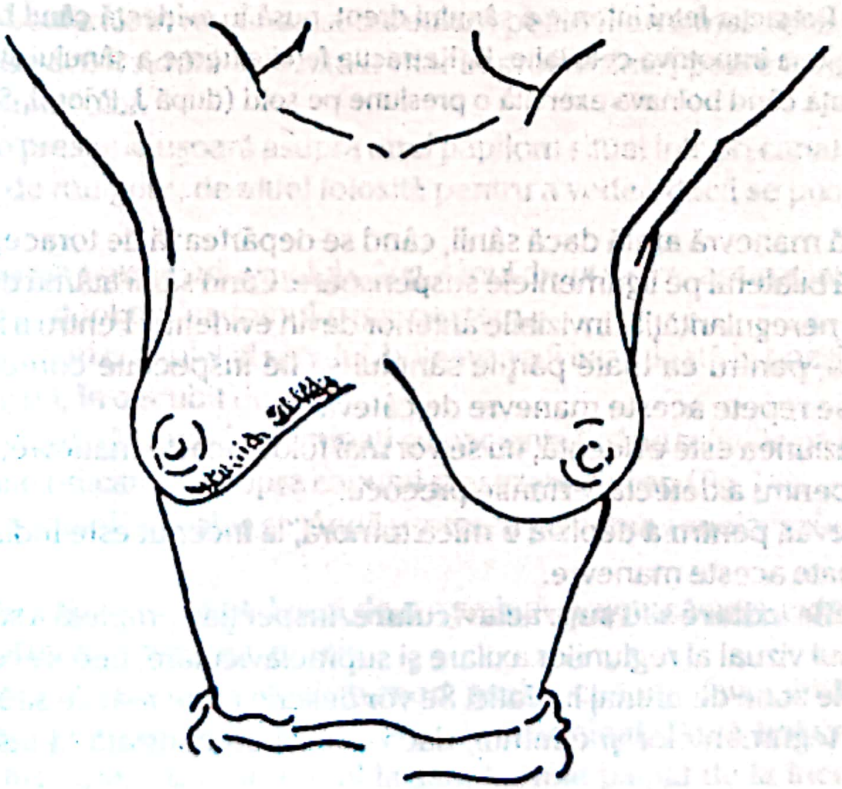


Fig. 16. Retracţia feţei interne a sânului drept decelată prin inspecţie, pacienta având braţele ridicate deasupra capului (după J. Prior, J. Silberstein).

O altă metodă de evidenţiere a retracţiei este de a produce contractura muşchilor pectorali, care, la rândul ei, antrenează o tracţiune pe ţesutul sânilor şi tinde să exagereze orice retracţie care ar putea fi prezentă. Pacienta va plasa palmele celor două mâini în contact şi la comandă va împinge mâinile una împotriva celeilalte. Aceasta poate fi obţinută de asemenea plasând mâinile pacientei pe şolduri şi apăsând cu forţă împotriva şoldului (fig. 17).

O altă metodă folosită pentru a demonstra retracţia este fixarea corpului bolnavei în faţă, prin înclinarea pacientei de la mijloc – palmele fiind sprijinite pe un suport.

Scanned with OKEN Scanner

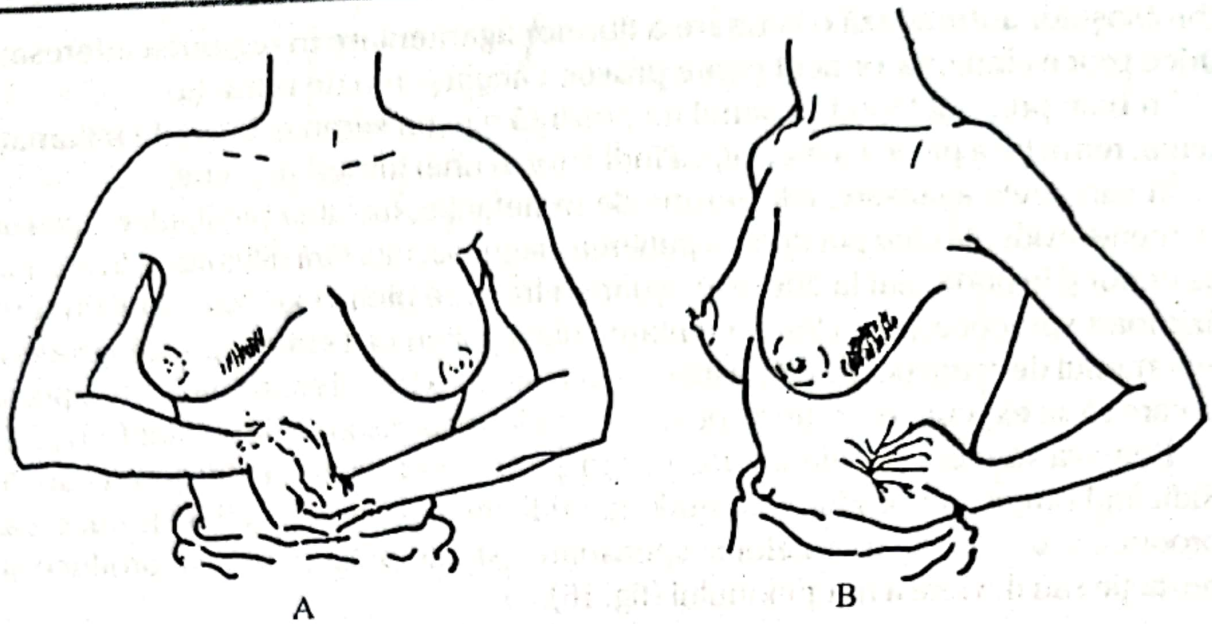


Fig. 17. A. Retracţia feţei interne a sânului drept, pusă în evidenţă când bolnava împinge mâinile una împotriva celeilalte. **B.** Retracţia feţei externe a sânului stâng, pusă în evidenţă când bolnava exercită o presiune pe şold (după J. Prior, J. Silberstein).

Această manevră arată dacă sânii, când se depărtează de torace, produc o tracţiune egală bilateral pe ligamentele suspensoare. Când sânii atârnă departe de corp, retracţia şi neregularităţile invizibile anterior devin evidente. Pentru a face o inspecţie minuţioasă, pentru ca toate părţile sânului să fie inspectate corect, este necesar uneori să se repete aceste manevre de câteva ori.

Dacă leziunea este evidentă, nu se vor mai folosi aceste manevre, care, de obicei sunt utile pentru a detecta leziunile precoce.

Într-adevăr, pentru a depista o mică tumoră, la început este indispensabil să se execute toate aceste manevre.

Regiunile axilare sau **supraclaviculare.** Inspecţia completă a sânilor cuprinde şi examenul vizual al regiunilor axilare şi supraclaviculare, deoarece ele constituie principalele zone de drenaj limfatic. Se vor descrie orice reacţie sau modificare de culoare a tegumentelor şi edemul, dacă acesta se constată la inspecţia acestor regiuni.

B. Palparea. Următoarea parte a examenului constă în palpare. Există o mare variaţie în consistenţa normală a ţesutului mamar, variaţie care depinde de numeroşi factori: vârstă, obezitate, stadiul ciclului menstrual, sarcină.

La femeile în vârstă, glanda mamară este fibroasă şi nodulară. La femeile tinere, ea este suplă şi mai omogenă. Sânul este format din lobuli de ţesut glandular care nu trebuie confundaţi la palpare cu nodulii tumorali. Un ţesut celular subcutanat mai dezvoltat poate modifica această senzaţie tactilă. Senzaţia tactilă, caracteristică glandei normale se capătă cu timpul şi cu experienţa, aceşti factori fiind în măsură să aprecieze şi devierile de la normal. Modificările sânilor legate de stadiul ciclului menstrual pot fi decelate de asemenea la palpare. Înainte de menstruaţie, sânii devin angorjaţi, lobulaţi şi dureroşi, ca după menstruaţie congestia să dispară rapid.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste modificări ciclice repetate în cursul anilor pot duce la mastita sclerochistică. În acest caz, glanda are o consistenţă granuloasă, datorită dilataţiilor în reţeaua canaliculară. Uneori aceşti noduli devin complet chistici şi dimensiunile lor variază de la unul la mai mulţi centimetri în diametru.

În sarcină, sânii devin mai fermi şi consistenţa lor lobulară este mai netă (328).

Palparea se execută pentru fiecare sân în parte, utilizând pentru examen atât vârful degetelor, cât şi palma.

Un excelent mijloc de examinare constă din a începe palparea cu cadranul superoextern al fiecărui sân. Sânul stâng este examinat de obicei primul, efectuând iniţial o palpare superficială, blândă, urmată de explorarea mai profundă dacă există ţesut glandular considerabil.

Palparea se va efectua în direcţia acelor de ceasornic, până ce sânul va fi examinat în întregime (202).

În continuare, atenţia se va îndrepta asupra mamelonului, notând pierderea elasticităţii acestuia sau prezenţa unei eventuale mase sau induraţii.

Un nodul subcutanat în regiunea subareolară poate fi un simplu chist sebaceu. Dimpotrivă, dacă acest nodul este situat mai în profunzime, poate fi vorba de un papilom intracanalicular.

Se exercită o presiune uşoară asupra unui papilom situat într-un canal galactofor (ca şi acţiunea de mulgere, de altfel folosită pentru a vedea dacă se poate detecta vreo scurgere).

După terminarea examinării sânului stâng, sânul drept va fi examinat într-o manieră similară, pornind tot din cadranul superoextern.

Pentru un examen complet al sânului, bolnava va fi examinată în poziţie şezândă şi în poziţie culcată, în decubit dorsal.

În ambele situaţii, sânii vor fi examinaţi cu pacienta ţinând mâinile pe lângă corp şi apoi cu mâinile ridicate deasupra capului şi aşezate pe cap (fig. 18).

Examinarea sânului în poziţie şezândă uşurează palparea zonelor subclaviculare şi axiale.

În decubit dorsal, sânul se etalează de o manieră simetrică pe peretele toracic, permiţând astfel un examen mai precis.

Pentru perceperea unor eventuale tumori, poziţia cea mai favorabilă este dată de introducerea unei perne sub hemitoracele examinat. Dacă bolnava vine la consultaţii pentru durere sau un nodul la sân, trebuie palpat de la început sânul opus, deoarece examinatorul, concentrându-şi atenţia asupra sânului în cauză, poate neglija examinarea cu atenţie a celuilalt sân sau a restului glandei. În felul acesta, în final, evaluând de o manieră mai completă zona suspectă, se pot descoperi în cursul examenului leziuni maligne ignorate.

În timpul palpării sânului se va ţine cont de următoarele caracteristici fizice: consistenţa şi elasticitatea, sensibilitatea şi prezenţa unor eventuale mase tumorale.

Consistenţa şi elasticitatea ţesutului mamar. O consistenţă anormală, în sensul creşterii acesteia, sau o diminuare a elasticităţii ţesutului mamar sunt indicii ale unei inflamaţii a ţesutului celular subcutanat, putând fi determinate de o leziune inflamatorie sau neoplazică subiacentă.

Se vor nota şi consistenţa şi elasticitatea mamelonului, pierderea elasticităţii acestuia constituind, uneori, un semn precoce de epiteliom subareolar.

Scanned with OKEN Scanner

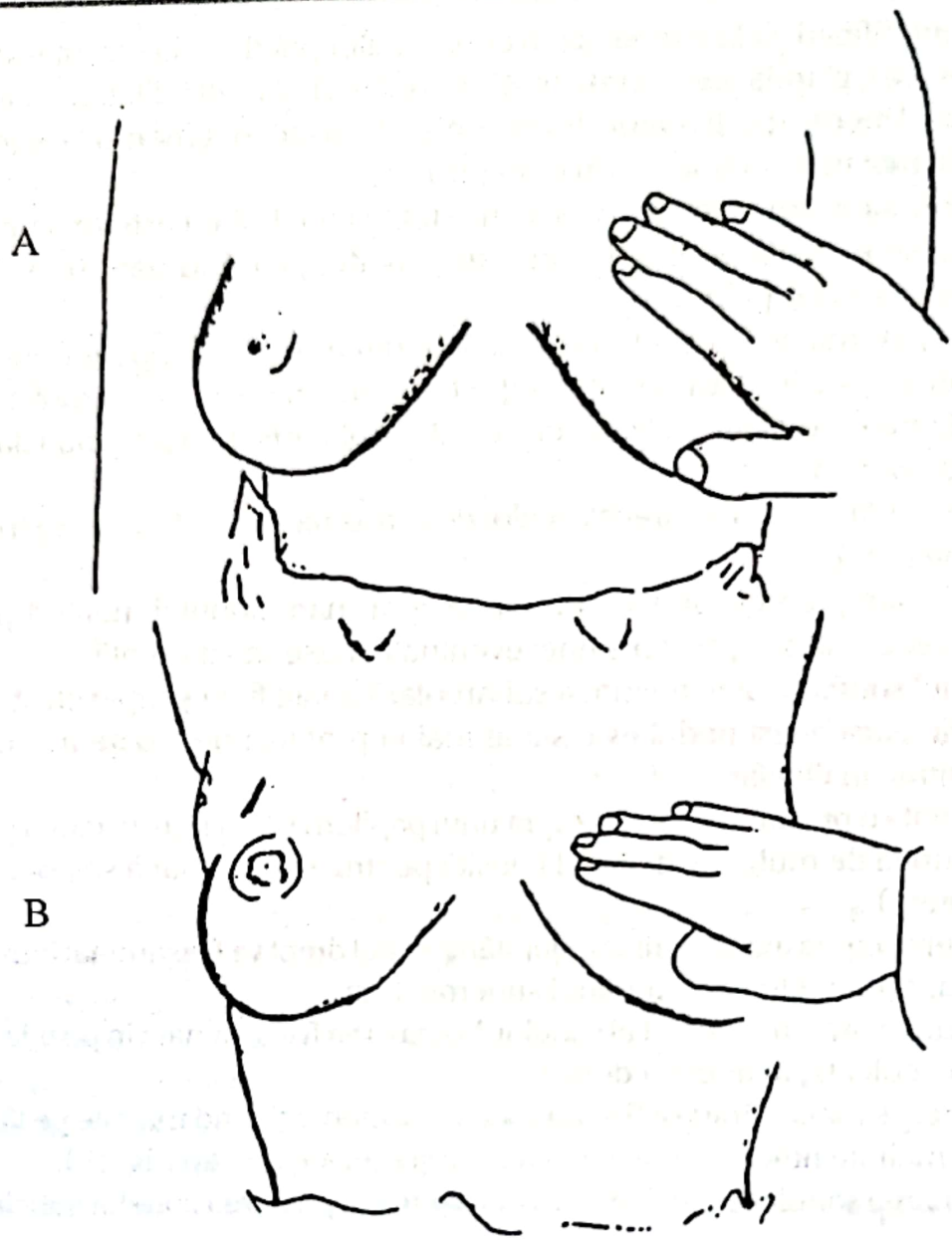


Fig. 18. Palparea sânului: **A.** pacienta ţinând mâinile pe lângă corp; **B.** bolnava cu mâinile ridicate deasupra capului (după J. Prior, J. Silberstein).

Sensibilitatea. Prezenţa unei dureri localizate într-o porţiune de sân indică, în general, prezenţa unui factor inflamator subiacent.

Acest semn este uneori indiciul unei mastite sclerochistice difuze, leziunile maligne fiind rareori dureroase. Trebuie avută în vedere şi tendinţa sânilor de a fi sensibili înaintea menstruaţiei.

Masele tumorale. În cazul că se descoperă o masă tumorală, examinatorul va urmări localizarea, mărimea, conturul, consistenţa, sensibilitatea, mobilitatea şi delimitarea acesteia.

1. *Localizarea*. Examinatorul trebuie să localizeze cu grijă formaţiunea tumorală, o metodă practică pentru acest scop constând în a considera sânul ca faţa unui ceasornic cu mamelonul în punctul central.

În felul acesta, leziunea poate fi localizată pe un ax dat şi în raport cu distanţa până la mamelon – foarte utilă fiind şi efectuarea unei schiţe a suprafeţei. Aceasta va permite unui alt medic să localizeze tumora cu precizie.

Scanned with OKEN Scanner

2. *Mărimea, dimensiunile*. Este bine să se evalueze mărimea tumorii cât mai exact posibil în toate cele trei dimensiuni. Trebuie indicate, în centimetri, atât lungimea cât şi lărgimea şi grosimea formaţiunii tumorale. Aceasta dă posibilitatea comparării, prin aprecierea măririi sau diminuării tumorii într-un stadiu ulterior evaluării iniţiale.

3. *Contururile*. Cele mai multe dintre tumorile benigne, de exemplu, au un contur neted şi regulat. Tumorile maligne, dimpotrivă, prezintă marginile neregulate, dure şi leziunile inflamatorii au de asemenea tendinţa de a avea un contur neregulat.

4. *Consistenţa*. La palpare se va preciza şi dacă tumora este mai moale, chistică sau dură.

O tumoră care la palpare dă impresia că este moale, chistică, este de natură benignă. O tumoră dură, care prezintă un contur neregulat, este în mod obişnuit malignă.

Totuşi, şi o leziune inflamatorie poate provoca uneori o induraţie localizată.

5. *Sensibilitatea*. O leziune inflamatorie este în mod obişnuit mai mult sau mai puţin dureroasă, în timp ce leziunile maligne în cele mai multe cazuri sunt indolore.

6. *Mobilitatea*. Majoritatea tumorilor benigne sunt mobile, iar o masă inflamatorie poate fi mai mult sau mai puţin fixă. În faza de debut, tumorile maligne sunt mobile.

În cursul evoluţiei lor, ele devin fixe pe măsură ce invadează ţesuturile învecinate.

7. *Delimitarea*. Este o caracteristică ce se întâlneşte în leziunile neinvazive. Dacă limitele tumorii sunt dificil de precizat, este vorba de obicei de o leziune infiltrată malignă. În general, o delimitare netă indică un proces de natură benignă, în timp ce absenţa delimitării sugerează o leziune inflamatorie sau un cancer.

După terminarea examenului sânilor, ambele axile vor fi examinate sistematic. Palparea axilei se efectuează mai bine prin examinarea cu o mână, în timp ce cu mâna opusă se ridică braţul pacientei (fig. 19).

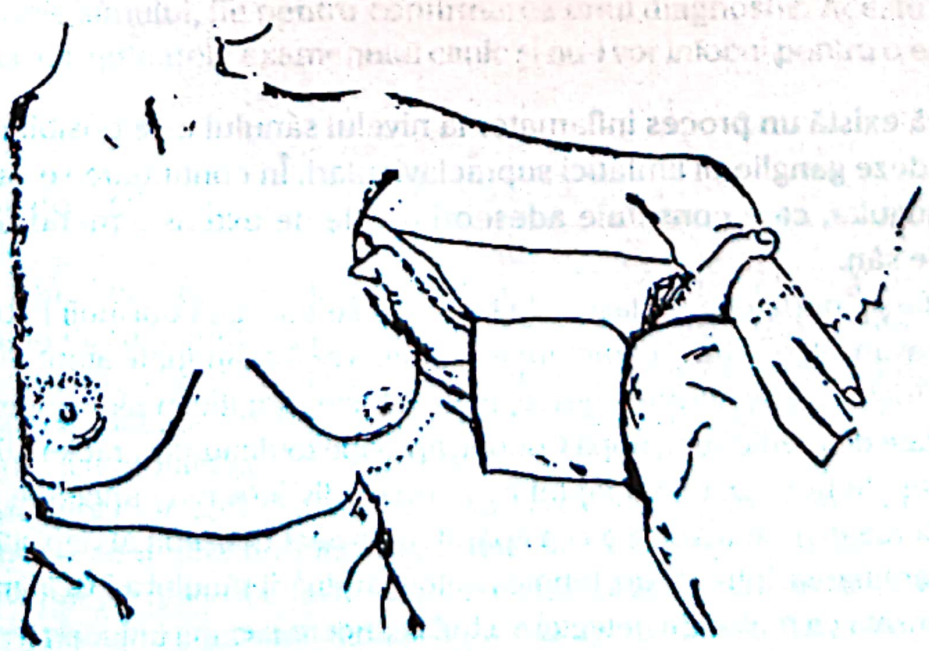


Fig. 19. Palparea axilei (după J. Prior, J. Silberstein).

Scanned with OKEN Scanner

Limitele axilei vor fi palpate cu grijă, fiind recomandabil să se mişte braţul pacientei în toate direcţiile în timpul examenului pentru a descoperi orice leziune care ar putea fi ascunsă de muşchii pectorali sau grăsimea subcutanată.

Prin deplasarea braţului se pot palpa uneori ganglioni hipertrofiaţi care nu se pot simţi decât dacă braţul este coborât.

Spaţiile supraclaviculare vor fi examinate într-un mod similar (fig. 20).

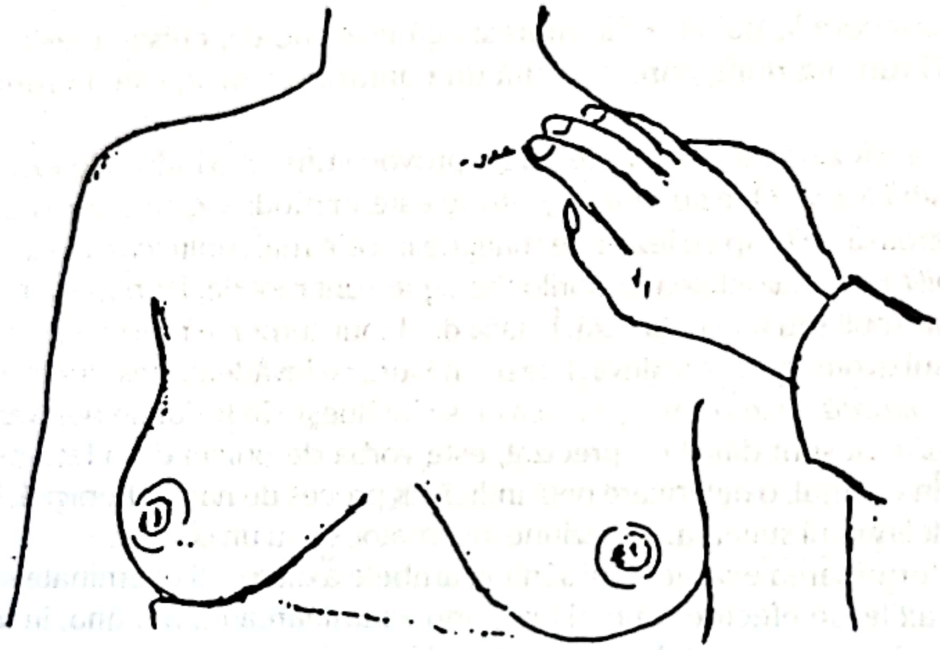


Fig. 20. Palparea regiunii supraclaviculare (după J. Prior, J. Silberstein).

Dacă există un proces inflamator la nivelul sânului este posibil ca o adenită să invadeze ganglionii limfatici supraclaviculari. În continuare se va examina şi lanţul jugular, care constituie adeseori o cale de extensie metastatică în cancerul de sân.

În sfârşit, deoarece metastazele hepatice se constată obişnuit la bolnavele cu cancer avansat, poziţia şi caracterele ficatului vor fi examinate atent.

Dar toate aceste semne clasice, toate aceste modificări ale cancerului de sân constatate de medic sunt, după Cooper, aproape totdeauna caracteristice formelor avansate ale bolii. Dat fiind faptul că aproximativ 90% din cancerele de sân sunt descoperite de bolnave, de aici a apărut un aspect deosebit al depistării precoce, autoexaminarea. Într-adevăr, tehnica autoexaminării sânului a fost în mare măsură popularizată ca mijloc de detectare a bolii canceroase.

Pacienta trebuie să-şi stabilească un plan regulat de examinare lunară a sânului. Este de recomandat ca autoexaminarea să se facă imediat după menstruaţie,

Scanned with OKEN Scanner

deoarece un examen făcut în timpul menstruaţiei poate fi nesatisfăcător din cauza modificărilor temporare în consistenţă şi mobilitate.

Examenul lunar va fi continuat, bineînţeles în perioada de climacteriu.

Pacienta va trebui să consulte medicul imediat ce descoperă o formaţiune tumorală, palparea atentă a sânilor depistând rapid noduli mici care traduc modificările precoce date de un proces neoplazic (202).

Ea va fi, de asemenea, prevenită să se alerteze de îngroşarea sau retractarea pielii sau mamelonului, împăstarea sau schimbarea consistenţei sau orice modificare a simetriei sau de diferenţa de mărime între cei doi sâni.

O scurgere prin mamelon poate fi de asemenea semnificativă, iar durerea, bombarea sau inflamaţia pot indica un cancer avansat, deşi mai frecvent sunt cauzate de boli necanceroase, afecţiuni benigne. Ca tehnică, autoexaminarea lunară se efectuează în faţa oglinzii, cu membrele superioare depărtate lateral şi ridicate deasupra capului. În continuare, femeia se aşază în decubit dorsal, introduce o pernă sub hemitoracele care este examinat palpându-şi fiecare sân. Jumătatea externă a sânului este examinată cu braţul corespunzător lângă corp, iar cea internă cu braţul deasupra capului.

Pacienta trebuie instruită să insiste cel mai mult în regiunea unde se dezvoltă mai des cancerele de sân şi anume în prelungirea axială a ţesutului mamar şi sub mamelon.

În sfârşit, trebuie subliniat faptul că metoda este eficientă numai dacă este folosită regulat. Depistată fie de către pacientă, fie de către medic, afecţiunea mamară trebuie investigată clinic cu multă atenţie, examenul clinic rămânând cel mai corect mijloc de identificare a leziunilor sânilor. Un diagnostic precoce, dificil de făcut clinic, tumorile mici având caractere clinice discrete, impune şi o serie de investigaţii paraclinice.

Trei tehnici adiţionale s-au dezvoltat totuşi, fie pentru screening-ul pacientelor în tumorile sânului, fie pentru confirmarea unui diagnostic. Aceste tehnici trebuie privite ca ajutoarele examenului clinic şi nu-l vor înlocui pentru o evaluare atentă.

Examene paraclinice

Mamografia. Această metodă constă în examinarea radiologică standard a ambilor sâni în două planuri, evidenţiind fără preparare aspectul părţilor moi. În cancerul de sân, mamografia arată o opacitate mai mult sau mai puţin omogenă, cu contur neregulat, conţinând microcalcifieri în mijlocul zonei opace şi distorsionarea ţesutului conjunctiv adiacent.

Mamografia are avantajul că descoperă cancerele aflate încă într-un stadiu infraclinic şi permit să se situeze tumora şi să se măsoare extensia acesteia.

Global, acurateţea tehnicii este de 80%, cu rezultate fals negative în 20% din cazuri, de acest lucru trebuind ţinut cont atunci când se ia decizia pentru biopsie.

Tomografia. Această tehnică se bazează pe observaţia că temperatura pielii este crescută deasupra unui cancer de sân. Un dispozitiv electronic, utilizând o cameră

Scanned with OKEN Scanner

în infraroşii, este folosit pentru a cerceta amănunţit sânii, tomografia fiind evaluată ca o metodă de screening.

Puncţia – aspiraţia unui chist sau a unei tumori solide se efectuează cu un ac de seringă de 20/10 mm minimum.

Facilitată de reperajul radiografic sau tomografic, metoda dă mai puţin de 1% rezultate fals negative. Dacă primele două metode sunt prezumptive, puncţia-aspiraţia asigură diagnosticul. În placardele celulare ale lichidelor recoltate se constată caracterele morfologice benigne sau maligne. Dacă incertitudinea persistă, se va recurge la biopsie, singura care poate tranşa diagnosticul.

Scanned with OKEN Scanner

B. ELEMENTE DE FIZIOLOGIE REPRODUCTIVĂ ŞI PATOLOGIE GINECOLOGICĂ

I. Fiziologia aparatului genital feminin. Gonadostatul. Axul hipotalamo-hipofizo-ovarian. Elemente de psihoneuroendocrinologie

Gonadostatul este o noţiune care desemnează, în stadiul actual al cunoştinţelor, totalitatea influenţelor de reglare a funcţiei gonadice. De fapt, gonadostatul propriu-zis este reprezentat doar de către hipotalamus, totalitatea elementelor care participă la reglarea şi coordonarea funcţiei gonadice constituind axul hipotalamo-hipofizo-ovarian (fig. 21).

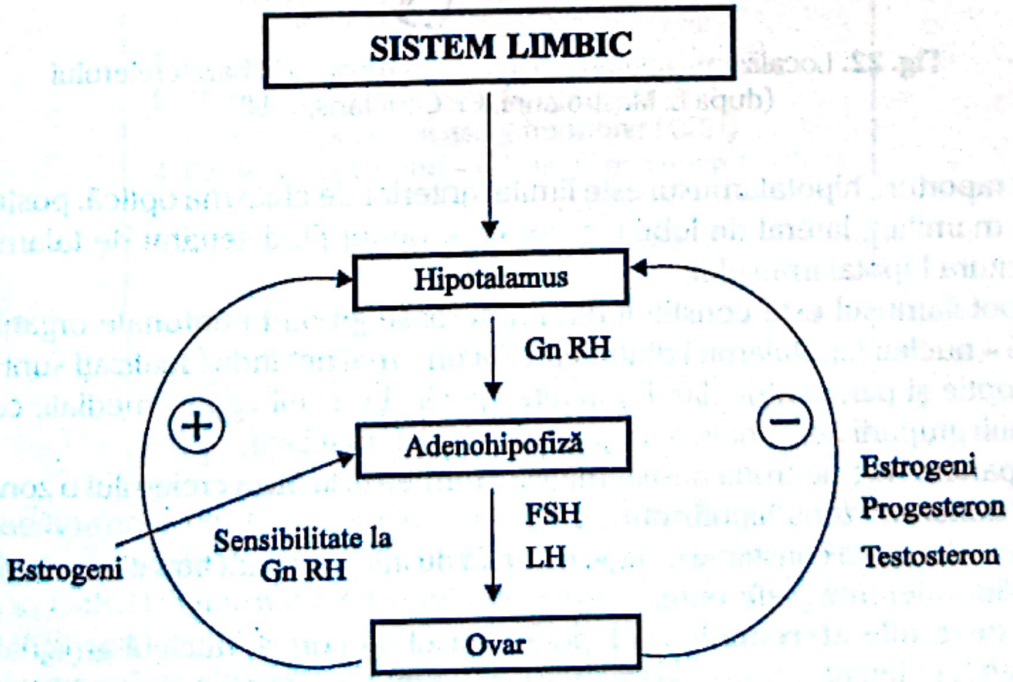


Fig. 21. Schema axului gonadostat – ovare (după D. B. Vilee).

Axul hipotalamo-hipofizo-ovarian este o entitate fiziologică comună ambelor sexe. La femeie, el permite realizarea unei activităţi ciclice la nivelul ovarului. De această activitate depind două funcţii:

– una exocrină, evoluţia propriu-zisă;

– una endocrină, secreţia steroizilor sexuali (229).

Astăzi se consideră că hipofiza face parte dintr-o „orchestră" dirijată de hipotalamus.

1. Hipotalamusul

Hipotalamusul – partea ventrală a diencefalului – este o formaţiune nervoasă cu o suprafaţă de câţiva mm², situată pe planşeul ventriculului III, ataşată de hipofiză prin tija pituitară, printr-un sistem neuro-vegetativ, sistemul port. Partea centrală a hipotalamusului, de unde coboară tija pituitară, este denumită eminenţa mediană (fig. 22).

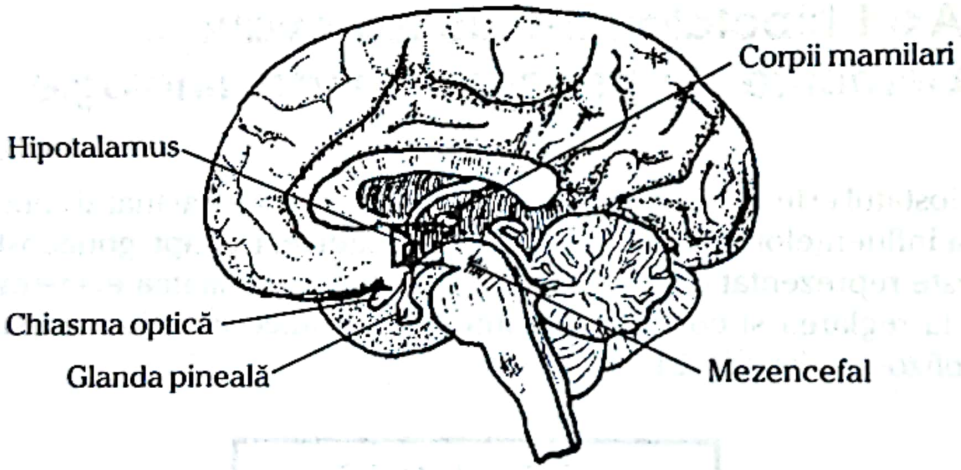


Fig. 22. Localizarea anatomică a hipotalamusului la baza creierului (după L. Mastroianni, Cr. Coutifaris, 1990).

Ca raporturi, hipotalamusul este limitat anterior de chiasma optică, posterior de corpii mamilari, lateral de lobii temporali, superior fiind separat de talamus prin adâncitura hipotalamusului.

Hipotalamusul este constituit din numeroase grupări neuronale organizate în nuclei – nucleii hipotalamici dintre care, la om, mai net individualizaţi sunt nucleii supraoptic şi paraventricular, iar la alte specii şi nucleii ventro-mediali, ca şi din neuronii grupării neuronale neorganizate, nesistematizate.

O parte dintre neuronii nesistematizaţi formează la baza creierului o zonă de 1–2 cm, denumită zona hipofiziotropă.

Hipotalamusul constituie o staţie centrală de integrare funcţională cu numeroase conexiuni aferente şi eferente.

Conexiunile aferente leagă hipotalamusul de cortex, nucleul amigdalian de substanţa reticulată.

Conexiunile eferente pleacă spre nucleii talamici anteriori, formaţiunea reticulată a mezencefalului şi hipofiza posterioară.

Scanned with OKEN Scanner

În sfârşit, există şi **conexiuni mixte**, aferente şi eferente, ale hipotalamusului: fasciculul medial al creierului anterior, care îl leagă de aria limbică şi mezencefal prin hipotalamusul lateral, incluzând fibre directe amigdalo-hipotalamice, şi sistemul periventricular care include fasciculul longitudinal dorsal Schultz, şi care leagă hipotalamusul cu mezencefalul, conţinând atât fibre eferente de la căile senzitivo-senzoriale, cât şi fibre aferente către măduva spinării. Dar în afara acestor conexiuni pur nervoase (prin intermediul fasciculelor nervoase propriu-zise) cele care interesează în primul rând sunt cele vasculare cu hipofiza anterioară, realizate prin intermediul unei reţele capilare. Este vorba de sistemul port venos hipotalamo-hipofizar distribuit în eminenţa mediană, în porţiunea ventrală a hipotalamusului, la joncţiunea cu tija pituitară, sistem care prin cuplare neurohormonală va coordona întreaga activitate endocrină.

Este marele merit al profesorului român Popa, care încă din anul 1940, împreună cu Fielding, a descoperit sistemul port hipotalamo-hipofizar, sistem imaginat de profesorul Rainer.

În această perspectivă, diverşi factori umorali, cunoscuţi astăzi ca „releasing hormones" (RH), sunt eliberaţi de terminaţiile nervoase ale tractului hipotalamic în primele capilare ale sistemului port şi transportaţi astfel la adenohipofiză, căreia îi controleaza activitatea secretorie.

Se pare că există cel puţin un neurohormon pentru fiecare hormon hipofizar şi, în anumite situaţii, există atât factori de eliberare, cât si de inhibiţie, ca în cazul prolactinei şi hormonului de creştere (growth-hormone, inhibiting sau somatostatin).

De notat că somatostatinul inhibă şi secreţia tireotropă de către TRH.

S-a convenit că substanţele hipotalamice hormonal active, neurohormonii de eliberare, să fie notaţi cu simbolul RH (releasing hormone), iar cei de inhibiţie cu simbolul RIH (releasing inhibiting).

HYPOTHALAMIC RELEASING FACTORS

1. Gonadotropin – releasing hormone (GnRH)
2. Thyrotropin – releasing hormone (TRH)
3. Corticotropin – releasing hormone (CRH)
4. Growth – hormone – releasing hormone (GHRH)

HYPOTHALAMIC INHIBITING FACTORS

1. Somatostatin
2. Prolactin – inhibiting factor (PIF)

Hypothalamic releasing şi inhibiting factors
(după L. Mastroianni şi Christos Coutifaris, 1990)

Dintre hormonii de stimulare şi de inhibiţie ai eliberării, neurohormonii implicaţi direct în procesul de reproducere sunt hormonii de eliberare a gonadotropinelor (LRH sau GnRH) şi hormonii de stimulare şi de inhibiţie a eliberării de prolactină (PRF şi PRIF sau PIF).

a. Hormonul de eliberare a gonadotropinelor (LRH sau GnRH) a fost extras în anii 1960–1961 de către Harris, Mc Cann, Courier din ţesutul hipotalamic şi din sângele sistemului port hipotalamo-hipofizar. După 10 ani, în 1971, Schally şi colaboratorii au

Scanned with OKEN Scanner

reuşit să izoleze şi să sintetizeze acest RH, care a fost identificat ca un decapeptid (primind premiul Nobel pentru medicină în 1978 pentru această descoperire). Dacă la început Mc Cann şi Martini au susţinut că există câte un RH de eliberare pentru fiecare dintre cele două gonadotropine – LH şi FSH (teoria dualistă), astăzi majoritatea autorilor şi în primul rând Schally şi colaboratorii consideră că există un singur neurohormon hipotalamic care determina eliberarea de către adenohipofiză a ambelor gonadotropine, GnRH (teoria unicităţii factorului de control al celor două gonadotropine). Într-adevăr, GnRH are o acţiune comună, în doze mici determină secreţia de LH, iar în doze mari, secreţia de FSH (336).

GnRH provine din peptide precursoare, iar gena care codează proteine precursoare este localizată pe braţul scurt al cromozomului 8.

Secreţia hipotalamică de LRH se produce în două zone diferite atât ca topografie, cât şi ca modalitate de control: în neuronii peptidergici situaţi în eminenţa mediană, în zona hipofiziotropă, se secretă LRH care menţine valorile de bază hipofizare (secreţie continuă minimă) ale gonadotropinelor; în neuronii peptidergici din hipotalamusul median şi anterior, se secretă LRH ritmic, sub controlul etajelor superioare ale sistemului nervos central, acesta fiind responsabil de declanşarea vârfului preovulator LH.

b. Hormonii de stimulare şi de inhibiţie a eliberării de prolactină: PRF şi PRIF sau PIF. Cei doi neurohormoni hipotalamici cu acţiune antagonistă asupra tropului hipofizar prolactina sunt:

– factorul de eliberare a prolactinei (PRF);

– factorul de inhibiţie a eliberării de prolactină (PRIF sau PIF).

Controlul inhibitor hipotalamic asupra prolactinei este mediat prin PRIF sau PIF care, la rândul său, primeşte mesaje informaţionale printr-o amină biogenă – dopamina. Creşterea secreţiei de dopamină include o secreţie crescută de PIF, cu depresia secreţiei de prolactină. După unii autori, dopamina ar putea să reprezinte ea însăşi PIF-ul, dovada fiind făcută de faptul că perfuzia cu dopamină direct în vasele sistemului port hipotalamo-hipofizar inhibă secreţia de prolactină, iar celulele prolactinice ale adenohipofizei prezintă receptori dopaminergici, cu rol inhibitor al eliberării de prolactină. Aşadar, controlul inhibitor hipotalamic asupra secreţiei de prolactină se realizează probabil prin medicaţie dopaminergică.

Controlul stimulator hipotalamic asupra prolactinei este mediat prin PRH sau prin depresiunea secreţiei PIF-ului (se pare că aceasta ar constitui componenta majoră a controlului hipotalamic asupra secreţiei de prolactină). Acest control ar fi mediat printr-o altă amină biogenă – serotonina – triptofanul precursor al dopaminei, crescând nivelurile plasmatice ale prolactinei.

Controlul secreţiei prolactinei de către creier este unic, datorită faptului că acesta este singurul dintre hormonii hipofizei anterioare a cărei secreţie este inhibată cronologic de către hipotalamus prin hormonul inhibitor de prolactină (PIF).

S-a dovedit că extractele de ţesut hipotalamic de la mamifere inhibă secreţia de prolactină, oferind dovada prezenţei PIF în hipotalamus. Asupra eliberării de prolactină îşi exercită controlul şi alţi factori – în primul rând suptul, care constituie stimulul natural al secreţiei mediate hipotalamic de prolactină, determinând în acelaşi timp, printr-un mecanism de feed-back scurt, inhibarea secreţiei hipotalamice de LRH. Inhibiţia secreţiei hipotalamice de LRH cu inhibiţia secundară a funcţiei

Scanned with OKEN Scanner

ovariene a estrului explică şi amenoreea şi imposibilitatea de a rămâne gravide a femeilor care alăptează, alăptatul constituind astfel cel mai bun contraceptiv natural. Pe lângă supt şi alţi stimuli din mediul înconjurator, stresul, drogurile cu acţiune de deprimare a medicaţiei dopaminergice hipotalamice (fenotiazinele, alcaloizii de rauwolfia, metoclopramida, haloperidolul), inhibă secreţia de PIF de către hipotalamus, conducând la secreţie crescută de prolactină.

În sfârşit, hipoglicemia cât şi TRH-ul au de asemenea efect stimulator asupra secreţiei de prolactină.

Neurohormonii hipofizari sunt transportaţi prin axonii neuronilor peptidergici în spaţiul pericapilar, pătrund apoi în sângele sistemului port, de unde ajung în hipofiza anterioara, unde sunt captaţi şi concentraţi de receptorii celulelor acestora, implicate în sinteza şi secreţia gonadotropinelor (336).

Acţiunea neurohormonală hipofizară la nivelul celulei hipofizare se face după sistemul celui de-al doilea mesager (sistem descoperit de Southerland). LRH nu pătrunde direct în celula ţintă hipofizară, ci se fixează pe un receptor specific al membranei celulare. Acest receptor activează o enzimă, adenilciclaza (primul mesager), care va cataliza formarea AMP ciclic considerat ca al doilea mesager. În realitate lucrurile se petrec în felul urmator: adenilciclaza activată pătrunde în citoplasmă, unde va întâlni o proteină specifică, proteinkinaza care are două componente: o componentă reglatorie şi o componentă catalitică. Adenilciclaza va elibera componenta catalitică care acţionează asupra ATP, conducând la formarea AMP ciclic. AMP ciclic, la rândul său, pătrunde în nucleu, unde va activa genele care comandă sinteza hormonală. Altfel spus, LRH, fixat pe receptorii specifici ai celulelor gonadotrope, determină eliberarea granulelor secretorii de gonadotropine în circulaţia sangvină, eliberare care este mediată de AMP ciclic, un rol important în acest proces având şi ionii de calciu.

Acesta este modul de acţiune a hormonilor protidici, hipotalamici şi hipofizari, steroizii sexuali recunoscând alt mod de acţiune, moleculele mici, nepeptidice, fiind vehiculate de sânge sub forma unui complex hormon-proteină. Hormonii sexuali principali ai speciei umane, estradiolul şi testosteronul, sunt transportaţi de o beta-globulină, Sex-Hormone-Binding-Globulin (SHBG), în timp ce progesteronul şi corticoizii sunt transportaţi de o alfa-globulină. LRH are specificitate de acţiune, determinând doar eliberarea hipofizară de gonadotropine, fără a influenţa nivelul secretor al celorlalţi tropi hipofizari.

Secreţia de LRH a neuronilor peptidergici este reglată de concentraţia plasmatică a estrogenilor prin intermediul chemoreceptorilor estrogenici hipotalamici.

Estrogenii se vor fixa în anumite zone hipotalamice, acolo unde sunt prezenţi neuronii specifici. La nivelul hipotalamusului, controlul, reglarea de LRH (GnRH) se face prin mecanisme de feed-back (de conexiune inversă): pe de o parte, secreţia bazală de LRH este controlată printr-un mecanism de tip feed-back negativ, de influenţare reciprocă în care creşterea concentraţiei unui hormon antrenează scăderea valorilor celuilalt (creşterea nivelului circulant al estrogenilor) determină reducerea secreţiei de LRH. În acest proces intră şi inhibina, secretată de celulele ovariene granuloase, având rol specific de inhibiţie a FSH pe de altă parte, printr-un mecanism de feed-back pozitiv, tranzitoriu, mai puţin constant, care odată declanşat se epuizează rapid. Este un sistem în care, pe măsură ce hormonii circulanţi

Scanned with OKEN Scanner

(estrogenii) cresc, cresc şi hormonii hipotalamici, efect constatat atunci când se administrează estrogen în anumite faze ale ciclului sexual, preovulator sau în proestru sau în cazul peac-ului preovulator de LH.

Atât feed-back-ul negativ de bază, cât şi feed-back-ul pozitiv sunt ocazional expresia unui feed-back lung, alături de acesta în variaţiile secreţiilor hipotalamusului, intervenind şi alte două tipuri de feed-back: scurt şi ultrascurt.

Feedbackul scurt se realizează între LH-RH şi gonadotropine prin circulaţia locală hipofizo-hipotalamică sau chiar prin concentraţia generală a gonadotropinelor şi, în acest caz, existând de asemenea două feluri de feed-back negativ şi pozitiv.

Feedbackul ultrascurt se realizează între hormonii hipotalamici (LH-RH, PIF, PRH). O secreţie crescută de prolactină se însoţeşte de o scădere a FSH şi LH, iar pe de altă parte există şi o automodulaţie a secreţiilor de LH-RH, creşterea plasmatică a acestora conducând la diminuarea producerii de către hormonii diencefalici. Zonele anatomice ale mecanismelor de feed-back încep să fie identificate. Astfel, în hipotalamusul bazal, aproape de nucleul arcuat, se descrie o zonă de feed-back pozitiv (229). Este centrul ciclic, existând şi un centru tonic, responsabil de feed-back-ul negativ.

Mecanismul transmiterii de feed-back la nivel hipotalamic implică prezenţa intervenţiei **neuropeptidelor** şi în primul rând a sistemului dopamina-norepinefrină.

Acţiunea neuropeptidelor, a aminelor neurogene, este incontestabilă: dopamina stimulează eliberarea de LH-RH şi PRF, norepinefrina stimulează eliberarea de LH-RH, fiind implicată în medierea atât a feed-back-ului pozitiv, cât şi a celui negativ (V. Luca şi colaboratorii). Dopamina, precursorul imediat al norepinefrinei, este sintetizată în terminaţiile neuronilor monoaminergici prin decarboxilarea DOPA, iar aceasta, la rândul ei, este sintetizată prin hidroxilarea tirozinei.

În schimb, serotonina are efecte inhibitorii. Pe lângă aceste substanţe, un loc important în reglarea secreţiilor neurohormonale îl au şi alte substanţe, ca endor-finele. Regiunea hipotalamică, nucleul arcuat, eminenţa mediană, conţin o mare concentraţie de beta-endorfină, care creşte progresiv în ciclul menstrual, atingând nivelul maxim în faza luteală.

Metencefalina şi substanţele analoage inhibă eliberarea de LH şi FSH şi în general substanţele opioide inhibă la nivel hipotalamic fluctuaţiile pulsatile de LH/RH. La rândul lor, hormonii peptidici hipotalamici acţionează asupra scoarţei cerebrale, LH-RH în comportamentul sexual, vasopresina ca peptidă de fixare şi ocitocina de ştergere a memoriei, ca şi alţi hormoni sau fragmente hormonale (MIF, TRH, ACTH, somatostatina).

Sub influenţa stimulilor luminoşi, glanda pineală, epifiza exercită o acţiune antigonadotropă, lumina declanşând formarea de hidroxil-O-metiltransferază, care transformă serotonina în melatonină, hormonul activ al epifizei, care inhibă secreţiile hipotalamusului. Acest lucru este dovedit şi experimental, introducerea de melato-nină în eminenţa mediană şi hipotalamus inhibând secreţiile neurohor-monale ale acestuia. Un alt stimul, stimulul olfactiv, influenţează de asemenea secreţiile hipotalamusului, influenţa mirosurilor asupra activităţii sexuale la om şi animale fiind cunoscută, explicându-se prin acţiunea feromonilor. Deşi rolul feromonilor în activitatea sexuală a omului este puţin studiat, parfumurile au fost utilizate încă din antichitate pentru a mări atracţia sexuală a femeii, unele ingrediente care intră în

Scanned with OKEN Scanner

constituţia parfumurilor (moscul) provenind din secreţiile unor glande care la animalele respective exercită un rol important în atracţia sexuală.

O dovadă a importanţei stimulului olfactiv este făcută şi de clinică, atrofia lobului olfactiv conducând la sindromul olfacto-genital, caracterizat prin anosmie şi amenoree.

În sfârşit, **stimulii psihici**, prin cuvinte, pot de asemenea influenţa asupra neurosecreţiilor hipotalamusului, care, având conexiuni cu sistemul nervos central, cu cortexul şi centrii corticali, funcţionează ca un autentic releu, în care semnalele, impulsurile nervoase primite sunt decodificate şi transformate, traduse în semnale şi stimuli hormonali.

Sincronizarea activităţii hipotalamusului se face în etajele superioare ale acestuia, în formaţiunea reticulată şi mai ales în sistemul limbic, care constituie de fapt alte conexiuni ale hipotalamusului.

Formaţiunea reticulată cuprinde o serie de celule specializate, răspândite în calota ponto-mezencefalică şi în regiunea retroolivară a bulbului, constituind prima formaţiune nervoasă centrală care ar interveni în reglarea funcţionalităţii aparatului genito-mamar sau primul releu de analiză şi integrare (sistem de prim ordin).

Sistemul limbic ar constitui al doilea ordin, al doilea releu de analiză şi integrare, iar sistemul talamo-cortical, al treilea ordin cu o mare capacitate de analizare, integrare, control şi coordonare.

Sistemul limbic, cea mai veche parte a cortexului cerebral, este constituit din ţesutul cortical din jurul hilului emisferelor cerebrale şi un grup de structuri profunde: amigdala, hipocampul şi nucleii septali. Sistemul limbic joacă un rol important în controlul feed-back al hormonilor gonadici, aşa cum demonstrează implantele de steroli sexuali în diferite regiuni ale creierului.

Sistemul limbic influenţează secreţia de gonadotropine, în sensul că stimulii proveniţi de la amigdală au un rol facilitator, iar cei proveniţi de la hipocampus, rol inhibitor (336).

În sfârşit, trebuie subliniat rolul deosebit al cortexului în funcţionalitatea gonadostatului, în funcţionalitatea aparatului genito-mamar. Într-adevăr, cortexul, prin funcţionalitatea sa ultraspecializată, asigură pe de o parte integrarea individului în mediu, iar pe de altă parte coordonarea tuturor funcţiilor din organism şi adaptarea acestora. Homeostazia organismului uman în general, homeostazia genitală în special, vor fi strâns legate de funcţionalitatea cortexului, multiplii factori socio-ecologici, stresurile, prin stimularea formaţiunilor senzitivo-senzoriale, putând perturba sau dezorganiza activitatea gonadostatului şi implicit a aparatului genito-mamar, cu consecinţe nefaste asupra funcţionalităţii acestuia (229).

Recent, s-a descoperit că în creier se sintetizează steroizi sexuali (denumiţi neurosteroizi) care modifică funcţiile neuroendocrine şi mecanismele comportamentale, ca şi prezenţa catecolestrogenilor, al căror rol nu este încă elucidat.

2. Hipofiza

Hipofiza este situată în şaua turcească, fiind unită de hipotalamus prin tija pituitară. Este compusă din doi lobi, diferiţi embriogenetic, structural, metabolic şi funcţional: adenohipofiza sau lobul anterior şi neurohipofiza sau lobul posterior.

Scanned with OKEN Scanner

Embriologic, hipofiza provine din punga lui Rathke, care este o evaginare a peretelui superior al cavităţii orale primitive (endoderm). Din zona superioară a pungii lui Rathke ia naştere ulterior regiunea tuberală. Zona inferioară este constituită de doi muguri: cel anterior, care determină porţiunea distală a glandei, şi posterior – care determină porţiunea intermediară, care se va alătura ulterior neurohipofizei.

Vascularizaţia hipofizară este foarte importantă, deoarece legăturile stabilite între hipotalamus şi celulele adenohipofizare, prin intermediul neuronilor, au ca mijloc de constituire calea vasculară.

Hipofiza este vascularizată de două perechi de artere:

– arterele hipofizare superioare, ramuri ale carotidelor interne, care se ramifică în artere anterioare şi posterioare şi se capilarizează ulterior în eminenţa mediană la nivelul tijei pituitare, formând reţeaua capilară primară;

– arterele hipofizare inferioare, ramuri din porţiunea intravenoasă a carotidelor interne, se ramifică în artere mediane şi laterale; anastomozate cu cele din partea opusă, formează un inel arterial anastomotic din care pleacă ramuri arteriolare spre neurohipofiza. Sângele venos din reţeaua capilară primară este colectat într-o serie de vene paralele, situate pe faţa anterioară a tijei pituitare, care se recapilarizează în porţiunea distală a adenohipofizei, constituind **reţeaua capilară secundară**.

Această reţea capilara secundară se va distribui celulelor adenohipofizare, răspunzătoare de secreţia tropilor (336). Aşadar, prin capilarizarea ramurilor arterelor hipofizare superioare (reţeaua capilară primară) şi recapilarizarea venelor care colectează sângele venos (din această reţea capilară primară) în reţeaua capilară secundară, se formează **sistemul port hipofizar**.

Prin sistemul port-hipofizar, sângele circulă de la eminenţa mediană spre porţiunea distală, vehiculând neurohormonii hipotalamici, atât de eliberare, cât şi de inhibiţie a eliberării.

Adenohipofiza este inervată prin ramuri vasomotorii, care urmează calea arterelor din plexul carotidian.

Lobul posterior, lob nervos, este format din axonii neuronilor hipotalamici (din nucleii supraoptic şi paraventricular) şi din tractul hipotalamo-hipofizar. Fiind o prelungire a sistemului nervos, lobul posterior nu este inervat.

În interstiţiul dintre vase şi terminaţiile axonice, se găsesc neurohormonii retrohipofizari: ocitocina şi vasopresina, mai corect hormonul antidiuretic (ADH), termenul de vasopresină fiind inadecvat, deoarece la concentraţii fiziologice, ADH nu are efecte vasopresoare. Cei doi neurohormoni, ocitocina şi ADH, sunt produşi diencefalici neurohipofizari, fiind doar stocaţi în neurohipofiză.

Vorbind de acţiunile fiziologice ale acestor neurohormoni, putem spune că ocitocina produce contracţia fibrelor netede uterine, în travaliu şi în lăuzie, şi contracţia miofibrelor canalelor galactofore, determinând ejecţia laptelui. Ocitocina şi vasopresina pot fi transportate şi prin tonicite, celule ciliate, spre vasele portale.

Cât priveşte elementele structurale răspunzătoare de secreţia tropilor hipofizari, celulele secretoare ale adenohipofizei, acestea se grupează în mai multe populaţii, fiecare secretând hormoni diferiţi.

Coloraţia cu hematoxilină-eozină diferenţiază în adenohipofiză trei grupe celulare, după afinitatea tinctorială: celule acidofile, bazofile şi cromofobe.

a. *Celulele acidofile* (alfa) colorate includ:

– celule somatotrope (celule S) care secretă hormonul de creştere (STH, somatotropina, GH);
– celule lactotrope (luteotrope, mamotrope sau prolactinice) care secretă prolactina.

b. *Celulele bazofile* (beta) includ:
– celulele tireotrope (celula T, beta-bazofile) secretă tireotropina (TSH, care stimulează secreţia tiroidei);
– celulele gonadotrope (celulele G1, gamma-bazofile) răspund de secreţia celor două gonadotropine şi se pare că ar fi de două tipuri: G1, care secretă FSH, şi G2, care secretă LH, deşi aceasta separare nu este suficient argumentată.

Într-adevăr, utilizarea de antiseruri specifice pentru FSH şi LH a arătat că cei doi hormoni gonadotropi pot fi identificaţi în aceleaşi celule şi pot deci să fie secretaţi de aceleaşi elemente.

c. *Celulele cromofobe* – includ o serie de celule de rezervă parţial nediferenţiate, care pot să evolueze atât spre celulele acidofile, cât şi spre cele bazofile.
– celule corticotrope (celula C) clasificate iniţial drept celule cromofobe datorită numărului şi dimensiunilor reduse ale granulaţiilor lor, secretă doi tropi: ACTH care stimulează secreţia de glucocorticoizi şi **MSH** (hormonul de stimulare a melanogenezei), care induce sinteza de melanină în celulele dendritice ale epidermului.

De notat că în ultimul timp s-a impus clasificarea celulelor adenohipofizei în funcţie de pe organul ţintă stimulat de hormonul respectiv (336).

- **Gonadotropinele**

Celulele gonadotrope ale adenohipofizei sintetizează doi hormoni (gonado-tropine, gonadostimuline) care acţionează asupra ovarului:
– hormonul foliculostimulant (FSH);
– hormonul luteinizant (LH).

Pe lângă aceşti hormoni, celulele acidofile ale adenohipofizei secretă un alt trop hipofizar, cu activitate asupra glandei mamare – *prolactina*.

La multe specii animale, nu şi la om, această acţiune asupra glandei mamare este asigurată de către un alt hormon – LTH – (luteotrop hormon), care intervine şi în inducerea secreţiilor de către corpul galben.

I. Hormonul foliculostimulant (FSH) sau **hormonul foliculotrop** este o glicoproteină, cu greutate moleculară în jur de 43 000, constituită în 56% din acizi aminaţi, formaţi din două subunităţi, alfa şi beta, neidentice. În prezent este dificil să se obţină un hormon pur, fără să aibă şi proprietăţile LH-ului.

Acţiunea principală a FSH este trofică la nivelul ovarului:
– determină creşterea ponderală a ovarului;
– asigură creşterea şi maturarea foliculului de Graaf;
– provoacă secreţia lichidului folicular;
– stimulează proliferarea granuloasei.

FSH nu are un efect secretoriu asupra foliculului, ci pregăteşte ovarul, fiind indispensabil pentru acţiunea ulterioară a LH-ului.

FSH intervine pe plan metabolic, favorizând transformarea acetatului în estradiol şi acumulând în ţesutul ovarian unii acizi aminaţi.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul de acţiune a FSH asupra dezvoltării celulelor foliculului este parţial demonstrat: sinteza de acizi dezoxiribonucleici (ADN) care permit o activitate mitotică mai mare; creşterea nivelului acizilor ribonucleici (ARN) cu stimularea anabolismului proteic.

Un neurohormon hipotalamic (FSH-RH) şi centrii de control – aşa cum am mai văzut mai sus – participă la funcţionarea optimă a sistemului foliculostimulant (286).

II. Hormonul luteinizant (LH) sau **hormonul luteotrop** este o glicoproteină cu greutate moleculară de aproximativ 45 000 constituită din 60% proteine, formată de asemenea din două subunităţi: alfa, comună acestor hormoni, şi beta, specifică fiecărui hormon în parte.

LH-ul acţionează numai pe foliculul pregătit anterior de către FSH.

În sinergie de acţiune cu acest hormon:

– LH – stimulează celulele tecii interne, determinând secreţia de 17 B estradiol şi 17 hidroxiprogesteron;

– LH-ul posedă acţiune ovulatorie, ovulaţia urmând peak-ului secretor de LH;

– LH-ul transformă foliculul rupt în corp galben, stimulează ţesutul interstiţial şi favorizează transformarea colesterolului în progesteron.

Activitatea celulară a LH stimulează AMP ciclic şi provoacă o depleţie în acid ascorbic.

Ca şi pentru FSH, controlul activităţii LH-ului se face la nivel hipotalamic, prin intermediul unui neuron hipotalamic LH-RH.

Cât priveşte valorile gonadotropilor, dozate radioimunologic, acestea prezintă variaţii fiziologice în funcţie de vârstă: prepubertar – valorile sunt scăzute, în perioada de maturitate sexuală valorile medii ale hipofizei sunt de 200 UI FSH şi 700 UI LH, iar după menopauză conţinutul hipofizei creşte la valori de aproximativ 1 700 UI, atât pentru FSH, cât şi pentru LH.

Producţia zilnică de gonadotropine este la femeia adultă de 500–1 500 UI, LH, iar după menopauză creşte la 3 000–4 000 UI/zi (336). Ca şi GnRH, gonadotrofinele sunt cercetate pulsatil, hipofiza însăşi având activitate pulsatilă.

III. Prolactina, hormon distinct faţă de hormonul de creştere, este secretată de celulele acidofile hipofizare, fiind o haloproteină cu greutate moleculară de aproximativ 22 000.

Prolactina umană are o secvenţă a aminoacizilor foarte asemănătoare cu prolactina ovină, lanţul polipeptidic al acesteia conţinând 198 aminoacizi, şi fiind menţinut în formă de spirală prin trei punţi disulfidice, punţi care condiţionează şi acţiunea biologică complexă a acestui hormon. Expresia genei pentru PRL se produce în adenohipofiză, dar şi în deciduă şi miometru.

Cât priveşte dinamica secreţiei de prolactină, dozată radioimunologic, în timpul ciclului menstrual prolactinemia creşte la sfârşitul fazei foliculare. În faza luteală, prolactinemia este uşor crescută faţă de faza foliculară, valoarea maximă (peste 300 mUI/ml) fiind atinsă în ziua premergătoare vârfului ovulator al LH-ului, ca la o zi după ovulaţie să scadă, ajungând în jur de 200 mUI/ml.

Totodată, s-a constatat prezenţa unui ritm circadian, conform căruia prolactina creşte, în primele ore ale somnului, atingând maximul la sfârşitul acestuia. Acest ritm pare să dispară în cursul sarcinii, când nivelul acestui hormon creşte progresând din săptămâna a opta până la termen, când valorile prolactinei ating 5 260 mUI/ml.

Scanned with OKEN Scanner

Dozarea radioimunologică a prolactinei în lăuzie arată o creştere nesemnificativă a acesteia în prima zi, dar foarte importantă în a doua zi post-partum (5 500 mUi/ml). Ulterior, concentraţia prolactinei se diminuă lent, pentru a atinge valori semnificativ inferioare în a cincea – a şasea zi din post-partum, în raport cu valoarea de după naştere (229).

Acţiunea prolactinei este încă insuficient cunoscută la om. Ea este mamotropă, favorizând creşterea glandelor mamare, şi lactotropă, antrenând declanşarea şi întretinerea lactaţiei.

Cât priveşte reglarea secreţiei de prolactină, aceasta se află sub dependenţa hipotalamusului, care exercită un dublu control: unul *inhibitor*, tonic şi predominant, prin PIF „prolactin inhibiting factor", altul *stimulator*, prin PRF „prolactin releasing factor" care poate fi diferit de TRH („thyrotropin releasing hormone").

Secreţia de prolactină este stimulată prin injectare intravenoasă de TRH, prin numeroase droguri psihotrope (clorpromazina, derivaţi de fenotiazină, sulpirina, rezerpina), dar şi de stres, hipoglicemia insulinică şi mai ales de către supt, care reprezintă punctul de plecare al unui reflex stimulant de eliberare de prolactină.

Secreţia este inhibată de L-DOPA şi printr-un derivat de secară, ergocriptina, utilizată în terapeutică. La nivelul creierului s-au descris şi alte neuropeptide: *neuropeptidul Y*, care stimulează eliberarea pulsatilă de GnRH, *inhibina* care inhibă secreţia de FSH şi *activina* care creşte secreţia acestuia, fiind secretate şi de granu-loasă, *galanina*, care influenţează pozitiv secreţia de LH, *endotelina*, *Vasoactive Intestinal Peptide* etc.

3. Ovarul

Ovarul constituie glanda, organul „ţintă", funcţionalitatea lui (gametogenă şi endocrină) fiind strâns implicată în activitatea de ansamblu a aparatului genito-mamar.

Ovarul secretă hormonii steroidieni, derivaţi ai unui nucleu de fenantren, având ca precursor acetatul de colesterol: estrogenii, progesteronul şi androgenii.

I. Estrogenii. Steroizii cu 18 atomi de carbon, ei au în comun o structură chimică particulară, reprezentată de un ciclu fenolic, de unde şi denumirea de fenolsteroizi, existând trei feluri de estrogeni:

- estrona (E_1);
- 17 beta-estradiolul (E_2);
- estriolul (E_3).

Hormonii feminităţii, estrogenii sunt responsabili de dezvoltarea şi menţinerea caracterelor sexuale secundare.

Ei acţionează:

- asupra vulvei, dezvoltând labiile mari şi mici, menţinându-le troficitatea;
- asupra vaginului, contribuind la creşterea şi maturarea epiteliului;
- asupra colului uterin, contribuind la întredeschiderea orificiului extern, relaxarea orificiului extern, secreţiile abundente de mucus (glera filantă, cristalizarea în foi de ferigă);
- asupra endometrului, intervenind în faza proliferativă, cu creşterea tubilor glandulari, a corionului şi a numeroase mitoze;
- asupra sânilor, dezvoltând canalele galactofore;

Scanned with OKEN Scanner

– asupra metabolismului hormonal, crescând sinteza glicoproteinelor, influen-ţând bilanţul hormonilor în sânge (transcortina).

Cât priveşte *metabolismul estrogenilor*, ovarul secretă aproximativ 95% din estradiolul circulant. Sediul secreţiei de estradiol îl constituie celulele tecii interne a foliculului în evoluţie, dar şi a foliculilor atretici. Ovarul nu secretă decât jumătate din estrona produsă, restul provine din conversia estradiolului.

Estrogenii sunt degradaţi la nivelul ficatului. Eliminaţi prin bilă, o parte dintre estrogeni este absorbită la nivelul intestinului, apoi returnată spre ficat, prin sistemul port. În felul acesta se realizează ciclul enterohepatic al estrogenilor: estradiol → estronă → 16 alfa-hidroxi-estronă → estriol. Estriolul provine în principal din degradarea hepatică a estradiolului şi estronei, estrogenii fiind în majoritate glicurono-conjugaţi (95%).

În urină, eliminarea globală a fenosteroizilor se repartizează astfel: 50% pentru estriol, 35% pentru estronă şi numai 15% pentru estradiol.

Dozările hormonale ale fenolsteroizilor totali în urină arată valorile următoare.

– în faza foliculinică: 10–20 gamma/24 ore;
– în perioada de ovulaţie: 40–60 gamma/24 ore;
– în faza luteinică: 20–40 gamma/24 ore.

De notat că în sânge, estrogenii fiind legaţi de proteine, de beta-globuline, metodele de radiocompetiţie permit evaluarea valorilor estradiolului plasmatic.

În sfârşit, reglarea biosintezei estrogenilor este asigurată printr-un mecanism de retro-control care face să intervină hipotalamusul şi antehipofiza (108).

II. Progesteronul este un steroid cu 21 atomi de carbon, secretat de către celulele granuloasei corpului galben, care succede foliculului după ovulaţie. Rolul principal al progesteronului este pregătirea uterului pentru implantarea oului.

Progesteronul acţionează asupra:

– *vaginului*, determinând apariţia celulelor intermediare, diminuarea celulelor acidofile, a nucleilor picnotici, descuamarea şi plicaturarea celulelor;
– *endometrului*, determinând activitatea secretorie internă cu apariţia glicogenului în celule, dilatarea tubilor, cu apariţia spinelor conjunctive, dezvoltarea arterelor care devin spiralate (stadiul secretor), la sfârşitul fazei luteale, endometrul având un aspect dantelat;
– *miometrului* – inhibând contractilitatea uterină, miometrul devine refractar la acţiunea ocitocinei;
– *colului uterin*, crescând tonusul istmului şi modificând glera cervicală care iniţial se coagulează, ca apoi să dispară;
– *la nivelul sânilor*, dezvoltând acinii glandulari. Progesteronul are însă şi efecte generale, fiind hipertermizant. După ovulaţie se produce un decalaj termic, temperatura trecând de 37°C cu câteva diviziuni. La fel, progesteronul are şi o acţiune hipnotică şi analgetică în doze farmacologice, ca şi o acţiune hiponatremică şi hipernatriurică.

Progesteronul are şi efect antiabortiv, exercitat prin modularea răspunsului imun matern. Progesteronul activează limfocitele placentare şi deciduale, care vor sintetiza o proteină cu greutate moleculară de 34 kDa denumită PIBF (Progesterone Induced Blocking Factor). PIBF are o acţiune antiinflamatoare şi antitrombotică la nivelul trofoblastului, inducând sinteza citokinelor non-inflamatorii (IL-3, IL-4, IL-10) şi

Scanned with OKEN Scanner

scăzând sinteza citokinelor proinflamatorii (TNFa, IL-2). Efectele imunologice ale progesteronului sunt mediate, deci, prin citokine (392).

Cât priveşte biosinteza şi metabolismul progesteronului secretat la nivelul granuloasei, acesta este un produs final de elaborare. Catabolismul progesteronului este aproape în întregime hepatic şi numai accesoriu, renal şi uterin, participând la un ciclu entero-hepatic şi de glicurono-conjugare, înainte de a fi eliminat sub formă de pregnandiol.

Eliminarea urinară de pregnandiol este de 4–6 mg în 24 de ore la mijlocul fazei luteale. În sânge, progesteronul nu este legat de o proteină specifică de transport, variaţiile progesteronului comportând o creştere în faza luteală faţă de faza foliculinică de 20 de ori mai mare (108).

Cât priveşte reglarea secreţiei de progesteron, aceasta este sub dependenţa hipotalamusului (LH-RH) şi adenohipofizei (LH), LH inducând secreţia de progesteron prin intermediul AMP ciclic.

III. Androgenii. Principalul androgen ovarian este androstendionul (A), steroid cu 20 de atomi de carbon, principala sursă de formare a acestuia fiind ovarul (stroma şi celulele interstiţiale) şi mai puţin corticosuprarenala.

În mod normal, androstendionul este un intermediar metabolic în biosinteza estrogenului. Mici cantităţi de dehidroepiandrosteron (DHA) şi de testosteron (T) au fost puse de asemenea în evidenţă şi în circulaţia ovariană (108).

În încheiere, trebuie arătat că regiunea hipotalamo-hipofizară şi glandele sexuale se dezvoltă şi funcţionează precoce în viaţa intrauterină.

Cercetările lui Grumbach, Kaplan şi Shepard (1970), Pasteels (1974), au arătat existenţa funcţiei hipofizare încă din primul trimestru al sarcinii, legată natural de secreţia concomitentă de releasing – factor corespunzător hipotalamic (229).

II. Ciclurile sexuale

Ciclurile sexuale sau genitale sunt modificările morfofiziologice care se petrec în organismul femeii în intervalul cuprins între prima zi a unei hemoragii menstruale şi prima zi a menstruaţiei următoare. Activitatea reproductivă a femeii este caracterizată prin ciclul menstrual, a cărui durată este considerată ca normală între zilele 28–32 pe plan fiziologic, menstruaţia fiind încadrată în acest proces biologic important.

Ciclul menstrual. Încă de la sfârşitul secolului al XIX-lea, Flies şi Swoboda stabiliseră cicluri biologice generale de 23, 28 şi 33 de zile. Aceste perioade stabilite empiric au fost ulterior confirmate în desfăşurarea ciclicităţii sexuale feminine.

O dată stabilită la pubertate, viaţa sexuală se dezvoltă la femeie după un ritm, după o ciclicitate perfectă, cu foarte scurte perioade de neregularităţi peripubertare şi premenopauzice, până la menopauză (229). Fenomenele ciclice ale acestei periodicităţi se cunosc de foarte multă vreme, activitatea ritmică a gonadostatului imprimând o activitate ciclică în organele „ţintă".

Scanned with OKEN Scanner

Se descriu astfel un ciclu ovarian (foliculi primordiali pe cale de creştere – foliculii maturi – ovulaţie, ciclicitatea maturării ovocitului concomitentă – involuţia lui), *ciclul uterin* (transformarea mucoasei uterine trecând prin perioadele proliferativă şi secretorie), ciclurile cervical, vaginal, tubar, mamar, precum şi ciclurile organice generale şi psihice (229).

După unii autori, sediul ritmurilor sexuale ar fi localizat la nivelul hipotalamusului, dar se presupune că la acest nivel se face numai legătura cu sistemul nervos central, care de fapt este coordonatorul ritmicităţii endocrine sexuale, care are şi rolul de a integra organismul în mediul extern, menţinând astfel homeostazia (278).

1. Ciclul ovarian

Modificările care au loc la nivelul ovarului în intervalul de timp de la o menstruaţie la alta sunt caracterizate prin:

1. transformările histofiziologice la nivelul unui folicul de Graaf;
2. variaţii după un anumit ritm al secreţiilor interne ale ovarelor.

În acest fel se realizează ponto-ovularea sau ovulaţia, cu eliberarea ovulului maturat şi pregătirea tractului genital pentru starea de gestaţie (1).

1. Transformările histofiziologice la nivelul unui folicul de Graaf au loc în două faze:

a. *faza de maturare* a unui folicul primitiv, care se termină cu ponto-ovularea sau ovulaţia;

b. *faza de luteinizare*, care corespunde formării şi dezvoltării corpului galben menstrual şi se termină o dată cu debutul regresiunii acestuia şi apariţia menstruaţiei.

a. Imediat după menstruaţie, sub acţiunea FSH şi a unor cantităţi mici de LH, începe dezvoltarea unui folicul primitiv, la care contribuie şi insulin-like-growth factor (IGF-I) secretat de celulele granuloase.

Celulele stratului granulos se multiplică, formând o masă compactă care înconjoară ovulul şi umple întreg spaţiul dintre acesta şi teaca internă; aceste celule provenite din celulele stromei sunt bine vascularizate, secretând estrogenii. De notat că granuloasa este separată de teaca internă prin membrana lui Slavianski.

În masa celulelor granuloase apare apoi lichidul folicular. Cantitatea de lichid creşte treptat şi împinge la periferie celulele granuloase într-un strat subţire care dublează teaca internă. Ovulul, împins de asemenea la periferie, este înconjurat de un grup de celule granuloase, formând o proeminenţă în interiorul cavităţii foliculare pline de lichid (cumulus proliger). Prin creşterea cantităţii de lichid folicular, ovulul poate ajunge la dimensiuni foarte mari, 10–20 mm, proeminând la suprafaţa ovarului. În momentul când tensiunea ajunge la maximum, foliculul matur se sparge în punctul cel mai slab, numit stigma, şi are loc ponto-ovularea sau ovulaţia. Ovulaţia este legată, deci, de ruperea peretelui folicular, mecanismul fiind hiperpresiunea intrafoliculară, mecanism care este controversat. După unii autori ovulaţia s-ar datora unei lize enzimatice a învelişului foliculului, unor colagenaze şi proteaze care erodează teaca internă şi membrana lui Slavianski care îmbracă foliculul.

După unii autori, la acest mecanism s-ar adăuga acţiunea prostaglandinelor F_2 alfa, care cresc în folicul din perioada ovulaţiei sub acţiunea progesteronului secretat de corpul galben.

Scanned with OKEN Scanner

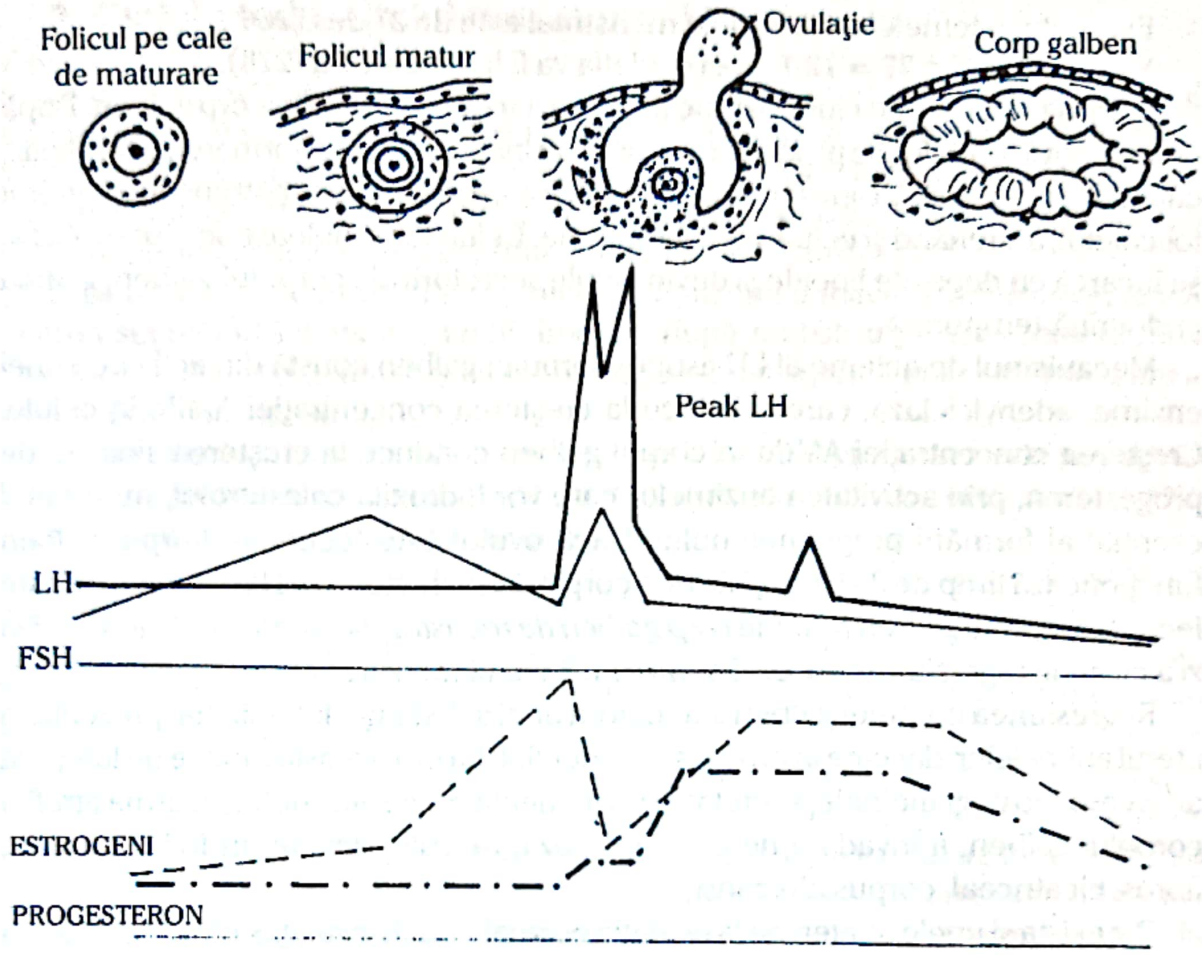


Fig. 23. Ovulaţia (modificat după H. de Tourris şi R. Henrion).

Ovulul este proiectat în afară, înconjurat de celulele granuloase ale cumulului proliger, care-i formează „coroana radiată".

Ovulaţia se produce sub influenţa LH, fenomenul caracteristic fiind creşterea brutală a LH. Peak-ul de FSH, mai scurt, este sincron cu peak-ul de LH (fig. 23). La nivelul celulelor granuloase se secretă insulin-growth factor I (IGF-1) care amplifică acţiunea hormonilor gonadotropi (4). În timpul ovulaţiei se produce maturarea ovulului care are la bază diviziuni mitotice succesive de maturare: prima reducţională sau meioza, iar a doua ecvaţională. Din aceste diviziuni succesive va rezulta ovulul matur, apt de fecundaţie, cu un număr haploid de cromozomi.

Într-un ciclu normal de 28 de zile, ovulaţia se produce la jumătatea acestuia, deci cu 14 zile înainte de menstruaţia care va veni. În limite mai largi, se consideră data probabilă a ovulaţiei între a 10–18-a zi a ciclului normal.

Pentru determinarea zilei ovulaţiei, de importanţă deosebită în sterilitatea feminină de origine ovariană, s-au propus diferite metode, ca de exemplu calendarul Knaus-Ogino. Murag propune însă o formulă matematică mai uşoară care nu necesită examinări de laborator.

$$Y = 2{,}2 + 0{,}37\,X$$

în care:

Y = ziua ovulaţiei;
X = lungimea ciclului menstrual mediu al subiectului studiat;
2,2 şi 0,37 sunt constante matematice.

Scanned with OKEN Scanner

Exemplu: o femeie al cărui ciclu menstrual este de 27 de zile:
$Y = 2,2 + 0,37 \cdot 27 = 12,1$, deci ovulaţia va fi în ziua a 13-a (278).

b. În faza a doua a ciclului are loc transformarea ovisacului în corp galben. După dehiscenţa foliculului, se produce o hemoragie intrachistică, cu formarea unui cheag, care se organizează. Vasele tecii interne penetrează granuloasa, pătrund în interiorul foliculului, antrenând şi celule ale tecii interne. Celulele granuloase se hipertrofiază, se încarcă cu depozite lipoide şi devin celule secretorii ale corpului galben, glandă endocrină temporară.

Mecanismul de acţiune al LH asupra corpului galben constă din activarea unei enzime, adenylciclaza, care conduce la creşterea concentraţiei AMPc în celule. Creşterea concentraţiei AMPc în corpul galben conduce la creşterea sintezei de progesteron, prin activitatea enzimelor care vor hidroxila colesterolul, momentul esenţial al formării pregnenolonului. Dacă ovulul este fecundat, corpul galben funcţionează timp de 3–4 luni şi devine corp galben de sarcină. Dacă ovulul nu este fecundat, corpul galben rămâne *corp galben de menstruaţie*, regresând către a 28-a zi a ciclului, regresiune care este semnalul fluxului menstrual.

Regresiunea corpului galben s-ar datora unei substanţe, luteolizina, prezentă în uterul animalelor, dar care la om nu s-a evidenţiat. La om această funcţie de luteoliză ar avea-o prostaglandinele, secretate sub influenţa progesteronului. În urma atrofiei corpului galben, a invadării de către scleroză, foliculul devine un folicul atrezic, fibros, cicatriceal, corpus albicans.

Pot exista şi unele abateri de la ovulaţia normală, ca disovulaţia, când dehiscenţa foliculară nu este urmată de expulzia ovulului sau este urmată de expulzia unui ovul imatur. La fel pot exista şi cicluri ovariene incomplete, cicluri anovulatorii, în care faza de maturitate se prelungeşte mai mult sau mai puţin, ponta ovulară şi luteinizarea nu au loc, iar menstruaţia survine când începe regresiunea foliculului de Graaf.

De asemenea, ovulaţia poate fi urmată de sarcini extrauterine ovariene.

Ciclurile ovariene încep la pubertate, sub impuls hipotalamic hipofizar şi se termină la menopauză. Ele se dezvoltă pe seama bagajului de foliculi primordiali care se găsesc în corticala ovariană elaborată încă din viaţa embrionară (200 000–300 000 la naştere). În ciclul ovulator se secretă o glicoproteină, glicodelina A, care s-ar opune fecundaţiei prin blocarea fuziunii dintre spermatozoid şi zona pellucida.

2. Ciclul secretor al ovarului. Variaţiile secretorii ale ovarului sunt rezultatul modulaţiilor prin mecanism feed-back al sterolilor produşi în foliculul dominant, cu acţiune directă asupra hipofizei anterioare. Secreţia de estrogeni a celulelor tecii interne, foarte scăzută la începutul ciclului, creşte progresiv în faza de maturizare sub acţiunea LH sensibilizat la FSH, celulele tecii interne ale corpului galben continuându-şi activitatea şi în faza de luteinizare, când secreţia de estrogeni se menţine.

Cu câteva zile înainte de menstruaţie, o dată cu regresiunea corpului galben, curba estrogenilor suferă o scădere bruscă, ceea ce determină fluxul menstrual.

Secreţia de progesteron apare în faza de luteinizare şi creşte progresiv până în zilele ce preced menstruaţia. Scăderea bruscă a progesteronului în organism, o dată cu scăderea estrogenilor, va determina apariţia menstruaţiei (1).

Scanned with OKEN Scanner

2. Ciclul uterin. Ciclul menstrual. Menstruaţia

La nivelul mucoasei uterine se produc modificări importante, în cursul ciclului menstrual, care de fapt corespund fazelor ciclului menstrual. Astfel, se descrie o *fază foliculinică* sau *proliferativă* care corespunde primelor două săptămâni ale ciclului şi o fază *foliculino-luteinică* sau *secretorie* care corespunde ultimelor două săptămâni ale ciclului, separate printr-o *fază intermediară*.

Faza foliculinică corespunde fazei de maturizare a foliculului de Graaf, teaca internă secretând intens estrogeni. Imediat după menstruaţie, mucoasa uterină este foarte subţire (0,5 mm), apoi se îngroaşă treptat, ajungând la 2–3 mm către a 14-a zi a ciclului menstrual.

Stratul epiteliului cilindric al mucoasei, care la început prezenta foarte puţini tubi glandulari, proliferează intens. Se observă numeroase mitoze, protoplasma este foarte intens colorată şi nu conţine glicogen.

Tubii glandulari devin foarte numeroşi, se alungesc, dar în această fază rămân cu aspectul de tubi drepţi.

Stroma, formată din fibre conjunctive şi celule fuziforme, creşte în înălţime, înconjurând tubii glandulari. Vasele se dezvoltă de asemenea treptat o dată cu proliferarea mucoasei.

Zona bazală a endometrului şi fundurile de sac glandulare sunt hrănite de către arteriolele bazale ale endometrului care vin direct din arterele helicine ale miometrului.

Straturile superficiale nou proliferate îşi dezvoltă o reţea vasculară independentă de a stratului bazal. Arteriolele straturilor superficiale urcă din arterele radiate ale miometrului care sunt ramuri ale arterelor helicine, descriind un traiect spiralat în jurul glandelor. Acestea sunt arteriolele spiralate ale endometrului care prezintă, la limita dintre mucoasă şi muşchi, formaţiuni sfincteriene denumite *conuri de contracţie*. La rândul lor, arteriolele spiralate se ramifică în două ramuri terminale care se dispersează într-o bogată reţea capilară în straturile cele mai superficiale. La acest nivel, în straturile superficiale se constituie în continuare lacurile venoase ale lui Keiffer, de unde sângele este colectat în venele prevăzute cu dispozitive musculare care străbat în jos mucoasa, pătrunzând în miometru (fig. 24).

Datorită proliferării intense a miometrului, faza foliculinică se mai numeşte şi *faza proliferativă*.

Faza foliculinică intermediară corespunde perioadei dintre a 12-a – a 16-a zi a ciclului şi pontei ovulare. Mucoasa uterină îşi continuă proliferarea, suferind o serie de modificări care fac tranziţie spre faza luteinică: tubii glandulari îşi lărgesc diametrul, devenind sinuoşi, iar celulele glandulare se încarcă cu glicogen (fenomen caracteristic). Stroma se edemaţiază, iar reţeaua vasculară devine mai bogată, arteriolele luând un caracter spiralat mai net (1).

Faza foliculino-luteinică corespunde perioadei de dezvoltare a corpului galben, care secretă progesteronul. În această fază, mucoasa uterină continuă să prolifereze, să se îngroaşe, ajungând până la 5–8 mm, iar tubii glandulari, foarte numeroşi şi sinuoşi se lărgesc foarte mult. Caracteristic pentru această fază este faptul că celulele epiteliale devin *secretorii* şi din acest considerent faza foliculino-luteinică se mai numeşte şi faza secretorie a mucoasei uterine. Celulele glandulare prezintă numeroase granulaţii de glicogen. Sub influenţa hormonilor sexuali, glicogenul se transformă în mucopolizaharide, care se adună la polul apical al celulelor, formând o secreţie mucicarminofilă, ce va fi eliminată în lumenul tubilor.

Scanned with OKEN Scanner

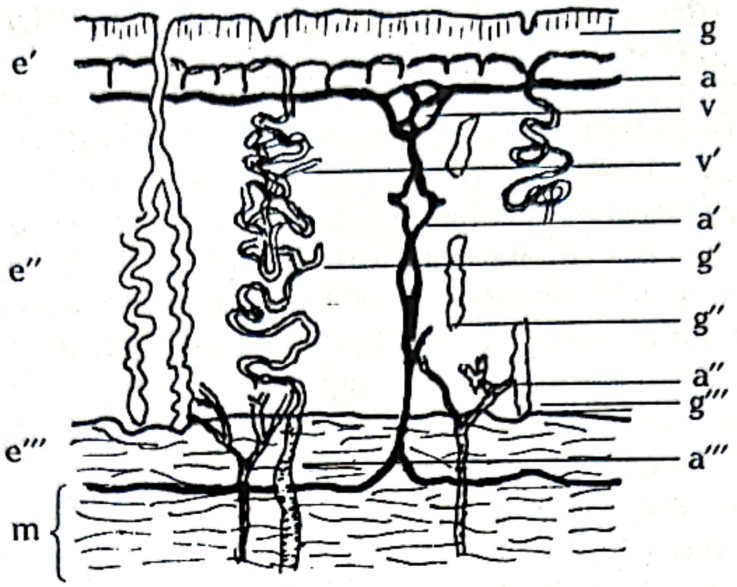


Fig. 24. Schema vascularizaţiei endometrului:
e′ = endoteliu; e″ = strat funcţional subendotelial, e‴ = strat bazal, în miometru; g = orificiu glandular; g′ = canal glandular; g″ = fund de sac glandular pătruns în miometru; a = ramificaţii terminale ale arteriolelor spiralate; a′ = arteriolă spiralată; a″ = arteră bazală; a‴ = arteră radiată cu conul de contracţie; v = lac sangvin Keiffer; v′ = venă endometrială (după E. Aburel).

De notat prezenţa în faza secretorie a enzimelor litice (ca fosfataza acidă) şi a lizozomilor, a căror acţiune este coordonată de estrogeni şi progesteron (136).

Pe secţiune, pereţii tubilor glandulari, datorită spinelor conjunctive acoperite de epiteliu, care proemină spre lumenul glandular, au un aspect caracteristic de „dinţi de ferăstrău" (fig. 25).

Fig. 25. Endometru în faza secretorie.

Scanned with OKEN Scanner

În afara acestor spine conjunctive, stroma prezintă şi alte modificări. Astfel, celulele fuziforme se rotunjesc, se măresc, prezintă un nucleu clar şi depozite de glicogen, transformându-se în celule *pseudodeciduale*. Celulele pseudodeciduale ocupă mai ales stratul superficial al mucoasei, unde stroma este mai abundentă. În stratul subiacent, reţeaua conjunctivă apare mult mai redusă în jurul numeroşilor tubi glandulari dilataţi şi sinuoşi şi, din acest considerent, pe secţiune mucoasa are un aspect spongios.

Aşadar, în această fază se descriu trei straturi ale mucoasei uterine: un strat compact superficial, un strat spongios şi un strat bazal. Dacă primele două formează stratul funcţional care se elimină o dată cu menstruaţia, stratul bazal conţine elemente epiteliale şi fundurile de sac glandulare care vor reface mucoasa în cursul ciclului.

În acelaşi timp, reţeaua vasculară devine din ce în ce mai abundentă, iar arteriolele devin foarte sinuoase.

Ultramicroscopic, dacă în faza proliferativă se observă prezenţa a numeroşi microvili şi cili la nivelul suprafeţei apicale şi a celulelor secretorii, ca şi numeroase organite celulare din citoplasmă (mitocondrii, ergastoplasma, aparat Golgi), în faza secretorie se constată că microvilii şi cilii descresc ca număr şi dimensiuni, iar mitocondriile sunt mult mai numeroase, de 3–5 ori mai mult decât în mod normal.

De notat că structura cilior este similară căilor oviductului mamiferelor, ceea ce presupune o componentă endocrină similară. Tot în faza secretorie, studii de microscopie electronică au arătat că endometrul prezenta un fin sistem canalicular nucleolar, coşuleţul nuclear (basket), în sterilitate constatându-se devieri în producerea acestuia.

Faza foliculino-luteinică reprezintă pregătirea mucoasei uterine pentru nidaţie, mucoasa suferind o transformare deciduiformă. Această fază se termină o dată cu regresiunea „corpului galben" dacă ovulul nu a fost fecundat, urmând modifică-rilor hormonale ale mucoasei şi apariţia fluxului menstrual.

Aşadar, menstruaţia este hemoragia uterină care se produce ciclic o dată cu distrugerea mucoasei pregătită pentru nidaţie, atunci când ovulul nu a fost fecundat (1).

După Pinard, menstruaţia este o scurgere sangvină, periodică, de origine uterină, făcând femeia aptă de a procrea, scurgere care se suprimă de o manieră absolută prin gestaţie şi de o manieră relativă prin alăptare.

- **Fiziologia şi mecanismul menstruaţiei**

În privinţa modului de producere a menstruaţiei există mai multe ipoteze (Markee-Schlegel, Schmidt-Mathisen, Debiasi), dar oricare ar fi mecanismul invocat, toţi autorii sunt de acord că factorul primar al declanşării menstruaţiei este hormonal, iar factorul vascular este secundar, final.

Astfel, regresiunea corpului galben, scăderea estrogenilor şi progesteronului determină, printr-un mecanism neuroendocrin, modificări importante în circulaţia stratului funcţional al endometrului, care are o vascularizaţie independentă de cea a stratului bazal. Arteriolele spiralate suferă de un proces de vasoconstricţie, care are drept consecinţă încetinirea circulaţiei în capilare, un reflux venos până în lacurile venoase şi extravazare sangvină.

Mucoasa devine sediul a numeroase infarcte, se descuamează şi cade, deschizând vasele venoase, hemoragia menstruală fiind o hemoragie venoasă.

Scanned with OKEN Scanner

În prima parte a fazei secretorii, enzimele litice, ca fosfataza acidă, sunt în interacţiune cu lizozomii. Progesteronul inhibă secreţia lor, stabilizând membranele lizozomale. În a doua jumătate a fazei secretorii, estradiolul şi progesteronul scad brutal din circulaţie şi membranele lizozomale nu pot reţine enzimele care sunt secretate în spaţiul intercelular. Aceasta determină distrugerea celulară şi lezarea vasculară, vasoconstricţia arteriolelor spiralate, ducând în final la hemostază şi, deci, la oprirea sângerării (136).

Hemoragia traduce detaşarea părţilor superficiale ale endometrului în stadiul progestativ, sub influenţa unui joc hormonal, armonios reglat de hipofiză şi ovar. La sfârşitul menstruaţiei, mucoasa uterină este redusă doar la stratul bazal. Proliferarea stratului bazal, alături de contracţia muşchiului uterin, asigură hemostaza uterină şi încetarea menstruaţiei. Atât proliferarea mucoasei uterine, cât şi contractilitatea muşchiului uterin sunt stimulate de sinteza de estrogeni care începe o dată cu debutul ciclului menstrual.

Ciclul menstrual are nevoie de o proliferare şi de o inhibare rapidă a neovascularizaţiei, angiogenezei endometriale. Angiogeneza endometrială este reglată de o multitudine de factori, fie stimulatori, fie inhibitori. *Factorii stimulatori* sunt citokinele, factorii de creştere, în special factorul de creştere Endotelial Vascular (VEGF1), TNFα, TGFβ sau Matricea Metaloproteinaza (MMP5) si angiopoietinele, în timp ce thrombospondina 1 este *factor inhibitor*. Într-adevăr, thrombospondina 1, stimulată de Progesteron, este responsabilă de inhibarea creşterii sistemului capilar endometrial în timpul fazei secretorii (136).

Vorbind de mecanismul intim al menstruaţiei, unii autori incriminează şi rolul prostaglandinelor, care ar antrena vasoconstricţia arterelor spiralate. Într-adevăr, determinările de prostaglandine în endometrul uman au arătat o concentraţie mai ridicată a prostaglandinelor, în faza proliferativă, cele două tipuri de prostaglandine fiind prezente în concentraţii aproape egale.

În sfârşit, după unii autori, necroza endometrului, consecutivă constricţiei, este un proces catabolic, care duce la producerea unei toxine menstruale (menotoxina), proteină, care amplifică procesul iniţial de vasoconstricţie, dar care determină şi fenomene toxice generale prin resorbţie.

Aşadar, menstruaţia are în primul rând un determinism hormonal, dovedit de faptul că apare la pubertate, încetează la menopauză şi se întrerupe în caz de castrare chirurgicală sau radiologică. În acelaşi timp însă menstruaţia are şi un determinism nervos, dovedit de instalarea amenoreei după emoţii şi tulburări afective sau în urma unor leziuni ale sistemului nervos central (arachnoidita). Pentru influenţa rolului sistemului nervos în determinismul menstruaţiei pledează şi studiile, cercetările de EEG, care au arătat că ritmul delta atinge maximum în ziua care precede ovulaţia, iar ritmul alfa este în această perioadă minim (Gautray şi colab.).

În concluzie, pe plan fiziologic, menstruaţia este încadrată într-un proces biologic important căruia i se rezervă numele de *ciclu menstrual*.

Cât priveşte *descrierea clinică a ciclului menstrual*, un interval de 28 de zile separă normal fiecare menstruaţie: este ciclul menstrual propriu-zis. Acesta constă în semne funcţionale care preced cu 3–4 zile menstruaţia (nervozitate, iritabilitate) şi variaţii ale temperaturii bazale puse în evidenţă prin curba termică.

Descrierea clinică a menstruaţiei are de asemenea importanţă pentru a putea diagnostica şi interpreta corect tulburările menstruale prin insuficienţă sau exces.

Scanned with OKEN Scanner

Menstruaţia este o hemoragie de obicei indoloră, durând obişnuit 4 zile, cu unele variaţii între 2–8 zile, în cantitate de 20–70 cc, constând din sânge roşu, fluid, fără cheaguri. Pierderile de sânge mai mari de 80 ml sunt considerate patologice. Ocazional, prezintă mici cheaguri şi, în cazul unor pierderi excesive de sânge, creşte tendinţa de formare a acestor cheaguri. Din punct de vedere chimic, este un sânge hemolizat, conţinând pigmenţi biliari, iod, arsenic şi estrogeni. În timpul menstruaţiei, femeile pierd echivalentul a 0,4 mg – 1 mg fier/zi, generând stări de anemie secundară. Sângele menstrual este incoagulabil, incoagulabilitatea fiind atribuită absenţei trombinei şi fibrinogenului (336).

Spre sfârşitul fazei foliculare a ciclului, la nivelul orificiului extern al colului apare o secreţie filantă, clară (glera hidrică translucidă), cu atât mai abundentă, cu cât secreţia de estrogeni este mai intensă. La ovulaţie, glera atinge maxima (120 ml/zi) cu un conţinut bogat în fosfatază alcalină, glucoză, NaCl, proteine şi un pH foarte alcalin, 7,8 – 8, iar colul este întredeschis (semnul pupilei).

Întinsă pe lamă şi uscată, glera apare la microscop în faza *foliculinică* de aspectul unei cristalizări „în formă de ferigă", imagine dată de lanţurile de proteine pe care sunt prinse cristale de NaCl.

În perioada progesteronică, glera se reduce şi devine vâscoasă şi tulbure. Studii de microscopie electronică, efectuate de Odeblad, au arătat că glera cervicală are o structură reticulară formate din fibre de diverse diametre, de natură glicoproteică, legate unele de altele prin filamente de grosimi variabile, deci cu aspect de tramă, amintind de ochiurile unui tricot, aşa-zisul aranjament monomolecular „Tricot-like".

Aspectul tramei variază în cursul ciclului sub acţiunea hormonilor ovarieni: în perioada ovulatorie s-ar lărgi, lăsând să pătrundă spermatozoizii în migrarea lor; în faza luteală, lanţurile glicoprotidice au o mai mare autonomie, formând o tramă densă şi strânsă care se opune ca o barieră spermatozoizilor. Structura tramei ar putea fi deci din acest punct de vedere diferită, Odeblad distingând două tipuri de mucus: tipul E sau estrogenic, caracterizat printr-o aranjare paralelă a filamentelor, şi tipul G sau gestagenic, ale cărui fibre se întretaie într-o reţea impenetrabilă. În mod obişnuit proporţia lor variază în cursul ciclului: glera de ovulaţie s-ar compune din 95% mucus de tip E şi 5% de tip G, în timp ce în faza luteală tipul G ar fi predominant.

3. Ciclul vaginal

Mucoasa vaginală, ca şi cea uterină, constituie un receptor sensibil pentru hormonii sexuali, prezentând modificări ciclice. Epiteliul mucoasei vaginale, cu o structură asemănătoare epiteliului malpighian, este constituit din trei straturi:

1. *stratul bazal*, proliferativ, nefuncţional, format dintr-un rând de celule cilindrice (bazale, interne) acoperite de câteva rânduri de celule poliedrice (bazale, externe);

2. *stratul intermediar* sau zona naviculară, formată din celule mai alungite;

3. *stratul superficial* al mucoasei, denumit şi stratul funcţional, format din celule turtite, cu nucleu picnotic, uneori aproape dispărut, celule care suferă un proces de keratinizare în păturile cele mai superficiale. Acest strat variază ca grosime în cursul ciclului. Astfel, după menstruaţie este foarte subţire, se îngroaşă o dată cu creşterea secreţiei de estrogeni, ajungând la maximum premenstrual, când suferă o descuamare masivă. Această descuamare a fost observată de Papanicolaou (1940), care a introdus şi coloraţia specifică.

Scanned with OKEN Scanner

Estrogenii determină proliferarea, depunerile de glicogen, picnoza nucleului şi keratinizarea celulelor mucoasei vaginale. Din punct de vedere tinctorial, aceste celule devin acidofile (eozinofile) sub acţiunea estrogenilor. Progesteronul, acţionând pe o mucoasă pregătită în prealabil de estrogeni, determină descuamarea straturilor superficiale şi intermediare, ca şi proliferarea celulelor. Descuamarea epiteliului vaginal face ca diversele elemente celulare să se găsească în frotiul vaginal. În felul acesta, prin examenul frotiului vaginal, se pot aprecia transformările epiteliului sub influenţele hormonale. Astfel, după menstruaţie, cu cât se apropie ponta ovulară, se constată din ce în ce mai multe celule mari, acidofile, cu nucleu picnotic. În faza postovulatorie, sub influenţa corpului galben, celulele acidofile şi cario-picnotice se reduc ca număr, predominând celulele bazofile, celulele se grupează, se plicaturează şi apar leucocitele.

În concluzie, în raport cu ciclul menstrual, există două tablouri diferite ale ciclului vaginal şi ale frotiului citovaginal:

- *faza estrogenică*, caracterizată printr-o proliferare a celulelor şi o creştere a acidofiliei şi a indicelui picnotic, din stratul superficial şi intermediar izolate;
- *faza progesteronică*, caracterizată prin descuamarea celulelor care se plicaturează şi se elimină, acidofilia scăzând până la 15–20%. În felul acesta, frotiul citovaginal poate da relaţii asupra celor două faze – estrogenică şi progesteronică – ale ciclului menstrual şi deci indirect asupra funcţionalităţii ovarului.

4. Ciclul tubar

În faza foliculinică, epiteliul tubar proliferează şi se constată o activitate contractilă mai intensă a musculaturii, care atinge maximum la ovulaţie. Pentru faza progesteronică, este caracteristică accentuarea activităţii secretorii a epiteliului, în timp ce motilitatea tubei scade.

5. Ciclul mamar

Către a 7-a zi a ciclului, începe o activitate proliferativă canaliculară sub acţiunea secreţiei estrogenice, în timp ce în faza progestativă survine şi o activitate proliferativă acinoasă.

În sfârşit, spre sfârşitul ciclului apare un edem al stromei, fenomene care se opresc şi regresează o dată cu menstruaţia.

6. Alte modificări ciclice

Întreg organismul este influenţat de variaţiile neuro-hormonale ciclice, existând manifestări mai mult sau mai puţin evidente la nivelul diverselor aparate şi sisteme. Astfel: la nivelul aparatului cardiovascular, mai ales premenstrual, se produc modificări de permeabilitate vasculară, cu apariţia de edem, tahicardie, creşterea volemiei. Aceste fenomene hemodinamice explică de ce cardiacele au o stare mai precară pre– şi intramenstrual, justificând adoptarea unor măsuri terapeutice

Scanned with OKEN Scanner

suplimentare (repaus, sedative, regim desodat, creşterea dozelor de tonicardiace în cazuri de decompensări).

– la nivelul aparatului digestiv: diaree, balonări;

– modificări urinare, în special modificări de tonus, care constau în creşterea acestuia şi a contractilităţii în faza estrogenică, urmate de scăderea tonusului şi a contractilităţii în faza progestativă;

– modificări neuropsihice (migrenă, nervozitate);

– manifestări cutanate: herpes, foliculită.

În concluzie, la modificările ciclice din cadrul bioritmului menstrual participă întregul organism, lucru atestat de numeroase observaţii clinice.

III. Tulburări prin insuficienţă şi exces de flux menstrual

Se consideră că la femeia sănătoasă ciclul menstrual normal durează 28–30 de zile, iar sângerarea menstruală 4–6 zile, pierderea de sânge variind între 25–80 ml. Totuşi, unele femei perfect echilibrate hormonal au cicluri mai scurte (25 de zile) sau mai lungi (35 de zile) şi cu o menstruaţie de 2–3 zile sau 6–8 zile, caractere care durează toată perioada reproductivă. Dincolo de aceste limite, ciclul trebuie considerat anormal.

Astfel, scurtarea perioadei intermenstruale determină un număr mai mare de cicluri pe un timp dat – polimenoreea, prelungirea acesteia, un număr mai mic de cicluri în acelaşi timp – oligomenoreea. Forma cea mai gravă a acesteia, spanio-menoreea, se caracterizează prin menstruaţia îndepărtată la 3–4 luni.

Diminuarea cantităţii de sânge pierdut este denumită hipomenoree, iar creşterea acesteia – hipermenoree.

Hipomenoreea este asociată, de obicei, cu o scurtare a duratei menstruaţiei, în timp ce hipermenoreea se asociază în mod obişnuit cu o prelungire a duratei menstruaţiei, prelungire denumită menoragie. Menoragia excesivă la menstruaţie şi în continuarea ei trebuie diferentiată de metroragie (hemoragie între două menstruaţii). De obicei, datorită existenţei unor tulburări endocrine sau a unor leziuni anatomice, aceste două aspecte clinice se combină sub formă de menometroragii.

Absenţa hemoragiei menstruale este denumită *amenoree*, iar lipsa scurgerii în afară a sângelui menstrual (din uter sau vagin) este denumită *criptomenoree*.

În mod normal, sângele menstrual este fluid, negricios (de origine venoasă) şi incoagulabil, datorită acţiunii enzimelor fibrinolitice. Fluxul sangvin menstrual nu are cheaguri şi nu este însoţit de dureri. Frecvenţa cheagurilor şi a durerilor conco-mitente trebuie considerate fenomene patologice (1).

Tulburările de flux menstrual se împart, clasic, în două mari categorii:

1. tulburări prin insuficienţă de flux menstrual;
2. tulburări prin exces de flux menstrual.

Scanned with OKEN Scanner

Încadrarea acestora în două mari grupe corespunde contextului clinico-biologic, oarecum asemănător prin prisma etiopatogeniei, diagnosticului, terapiei şi prognosticului, pentru fiecare grupa în parte (336).

1. Tulburări prin insuficienţă de flux menstrual

A. Amenoreea

Amenoreea, forma cea mai importantă a tulburărilor prin insuficienţă de flux menstrual, reprezintă lipsa menstruaţiei în perioada adultă, în afara sarcinii sau alăptării, când este fiziologică, termenul derivând din limba greacă (*men* = lună, *rhein* = flux).

Se poate vorbi de amenoree numai în situaţiile în care menarha nu a apărut până la 14 ani şi pacienta prezintă deficienţe de creştere şi de dezvoltare a caracterelor sexuale secundare, sau până la 16 ani, indiferent de creştere sau caractere sexuale secundare. Alţi autori consideră amenoreea numai în situaţiile în care menarha nu s-a instalat până la 18 ani. La fel, se consideră amenoree şi cazurile în care a existat menstruaţie normală anterior, dar a încetat după o perioadă egală cu cel puţin 3 cicluri anterioare sau de 6 luni (8).

Încercând o clasificare a amenoreei, dificil de făcut, aceasta poate fi din punct de vedere fiziologic de origine *organică,* lezională (sinechii uterine) şi de natură *funcţională (hormonală).*

După durata amenoreei, aceasta poate fi definitivă (amenoree chirurgicală sau actinică) sau temporară (amenoree de lactaţie), iar după momentul instalării, amenoreea se împarte clasic în amenoree primară (femeia nu a avut niciodată menstruaţie) şi secundară (a avut anterior menstruaţie normală).

Trebuie subliniat faptul că această împărţire clasică în amenoree primară şi secundară este considerată de mulţi autori ca artificială, datorită faptului că substratul fiziopatologic este similar în ambele grupe de afecţiuni (8).

Iată de ce mult mai corecte sunt clasificarea, împărţirea şi studiul amenoreei după interesarea unuia sau altuia dintre compartimentele care asigură integritatea morfofuncţională a funcţiei menstrale:

I. organ ţintă (uter şi tract genital);
II. ovar;
III. hipofiză anterioară;
IV. sistem nervos central, hipotalamus (383).

- **Compartimentul I. Amenoreele uterine**

Amenoreele uterine se caracterizează prin absenţa răspunsului la administrarea exogenă de progesteron (medroproxiprogesteron 10 mg/zi x 5), chiar dacă s-a efectuat în prealabil un tratament estrogenic (estrogeni conjugaţi 1,25 mg/zi x 21 zile).

Amenoreele uterine pot fi determinate de:

– *Absenţa congenitală a vaginului*, asociată cu absenţa uterului sau cu uter rudimentar – entitate cunoscută sub denumirea de sindrom Mayer-Rokitansky- Küster. Caracterele sexuale sunt normale, vulva este normală, dar nu există orificiul vaginal,

iar la tuşeul rectal, nu se poate decela uterul. Pilozitatea axilară şi pubiană are o dezvoltare normală, cele două trompe sunt mai mult sau mai puţin dezvoltate, se constată absenţa dezvoltării uterului, iar cariotipul este normal, de tip 46, XX. Anomaliile reno-uretrale sunt frecvente, 1/3 din paciente prezintă agenezie renală, rinichi ectopic, rinichi în potcoavă, iar 1/2 au anomalii scheletale).

Amenoreea din sindromul Mayer-Rokitansky-Küster trebuie diferenţiată de falsele amenorei (criptomenoreea, determinata de atrofia cervicală, vaginală sau himenală şi care determină hematometrie, hematocolpos sau hematoperitoneu). Ecografia este de un real folos în stabilirea diagnostiuclui, ca şi rezonanţa magnetică nucleară.

– *Sindromul de testicul feminizant* (sindromul Morris) – care este evocat în faţa absenţei sau slabei dezvoltări a pilozităţii axilo-pubiene, a existenţei de cazuri similare în familie şi a prezenţei unor tumefacţii inghinale sau labiale care sunt de fapt testiculele; la tactul rectal nu se constată uterul, iar celioscopia confirmă absenţa acestuia, a ovarelor şi a trompelor. În toate cazurile există amenoree primară, cariotipul este 46, XY, cromatina sexuală fiind negativă. Incidenţa neoplaziei în testicule este foarte mare, atingând 22% (8). Transmiterea acestei afecţiuni se face prin intermediul unei gene recesive X-linkate.

– *Metroza de receptivitate* (sindromul Moricard), în care amenoreea este determinată de alterarea receptivităţii endometrului la hormonii steroizi sexuali; este deci o amenoree prin lipsa de receptivitate endometrială la estrogeni. Investigarea în aceste cazuri se efectuează prin administrarea de estrogeni conjugaţi timp de 21 de zile (1,25 mg/zi Premarin). Absenţa sângerării după oprirea tratamentului estrogenic indică o tulburare de receptivitate endometrială (336).

Se observă scăderea progresivă lentă a nivelurilor de estrogeni, astfel încât, deşi ciclurile morfofuncţionale ovariene sunt prezente, nu se poate declanşa descuamarea menstruală a endometrului. În aceste cazuri se pare că endometrul trece, datorită unor fenomene de regresiune lentă, de la faza secretorie la faza proliferativă, fără să se producă fenomene de necroză şi descuamare (1). Deci, sunt amenorei cu ciclu ovarian şi uterin normal, dar cu lipsa descuamării endometrului, situaţie denumită *silent menstruation*. Vorbind de amenoreea de cauză hormonală, la pubertate şi în premenopauză se produc şi amenorei hiperhormonale, hiperfoliculinice, în care acţiunea prelungită a estrogenilor face ca endometrul să fie proliferat, hiperplazic. Endometrul nu se necrozează şi nu se elimină, o persistenţă foarte lungă foliculară favorizând o cantitate crescută şi constantă de estrogeni (1).

– *Sinechiile uterine multiple (sindrom Asherman)* sunt urmarea unor chiuretaje uterine traumatizante sau a infecţiilor endometriale. Aceste sinechii realizează o compartimentare multiplă a cavităţii uterine până la obliterarea completă, Asherman arătând în anul 1948 că sunt asociate cu amenoree sau hipomenoree. Diagnosticul de sinechie uterină se pune pe baza *histerosalpingografiei* care arată fragmentarea cavităţii uterine prin aderenţe multiple sau chiar absenţa injectării cavităţii în caz de obliterare completă şi mai ales pe baza *histeroscopiei*, care detectează prezenţa aderenţelor.

– *Tuberculoza uterină*, foarte rară, poate determina sinechii parţiale, cu leziuni endometriale. Investigaţiile paraclinice (histerosalpingografia, biopsia de endometru, culturi etc.) pot confirma sau nu suspiciunea de TBC uterină. Dintre aceste investigaţii, histerosalpingografia arată un aspect caracteristic în „deget de mănuşă" (336).

Scanned with OKEN Scanner

- **Compartimentul II. Amenoreele ovariene**

Amenoreele ovariene pot apărea atât în condiţii fiziologice (înainte de pubertate, după menopauză, postpartum şi postabortum), cât şi în următoarele condiţii patologice:

• *Agenezia gonadală XY*, afecţiune similară sindromului de testicul feminizant, în ceea ce priveşte absenţa derivatelor mülleriene, de care se deosebeşte însă prin faptul că nu apare nici feminizare şi nici virilizare la pubertate. Gonadele sunt absente, iar cariotipul este de tip 46 XY.

• *Disgenezia gonadală* secundară unei anomalii cromozomiale sau unei mutaţii genetice, în care celioscopia arată un ovar redus la o bandeletă.

• *Disgenezia gonadală XY* (testiculară) – sindromul Swyer, în care nu se constată anomalii extragenitale, organele genitale externe, uterul şi trompele fiind normale, în timp ce gonadele sunt reprezentate de tracturi conjunctive. Riscul de degenerare neoplazică este mare, în 20–30% din cazuri apărând şi disgerminom sau gonadoblastom (8).

• *Afecţiuni cromozomiale:* 45, X0 sau *sindromul Turner-Albright* este cea mai frecventă anomalie cromozomială la om. Datorită faptului că mai mult de jumătate din ouă sunt avortate, incidenţa sindromului la naştere este de numai 0,47% (Tr. Rebedea). Pe lânga amenoree, sindromul Turner-Albright mai asociază:

– anomalii congenitale importante: nanism (sub 1,42 m înălţime), gât scurt, cubitus valgus bilateral, coarctaţie de aortă, anomalii renale (rinichi în potcoavă etc.);
– o creştere a nivelului de gonadotrofine;
– gonade rudimentare reduse la simple bandelete albe, fără foliculi primordiali;
– o anomalie cromozomială 45 X0, substratul acestei anomalii fiind pierderea unui cromozom X în cursul meiozei sau mitozei postreducţionale (H. de Tourris).

• *Mozaicismul cromozomial X,* în care fenotipul depinde de distribuţia celulelor 45X şi 46XX sau de momentul apariţiei liniei celulare 45X.

• *Sindromul de ovar rezistent:* se asociază la amenoree hipergonadotropism şi ovare cu foliculi sensibili atât la gonadotropinele endogene, cât şi la administrarea de gonadotropine exogene. Acest sindrom s-ar datora lipsei de recepţie a stimulului gonadotropic la nivel ovarian (8).

• *Menopauza precoce* sau *insuficienţa ovariană prematură*, datorată epuizării foliculilor ovarieni înaintea vârstei de 35 de ani (de etiologie necunoscută), prezintă următorul tablou clinic: amenoree şi tulburări caracteristice menopauzei. Este ereditară cu determinism genetic, cu transmisie dominantă, rudele apropiate fiind frecvent afectate, de unde rolul important al anamnezei pentru diagnostic (212).

• *Tumorile ovariene* estrogeno-secretante (tumori cu celule granuloase şi tecale, rareori cu celule lipoide) şi tumorile androgene secretante (arenoblastom, gonadoblastom, tumori cu celule lipoide, unele disgerminoame, tumora Brenner, metastaze ovariene ale unor tumori primitive ale tubului digestiv, mamare etc.) sunt şi ele cauze de amenoree ovariană.

• *Ovarele hipoplazice primitive* pot fi de asemenea o cauză de amenoree ovariană.

- **Compartimentul III. Amenoreele hipofizare**

Amenoreele hipofizare se caracterizează prin gonadotropine serice şi urinare scăzute, ca şi prin răspuns negativ în administrarea exogenă de RH. Acest tip de amenoree poate apărea în următoarele cazuri:

• *în tumorile hipofizare nesecretante*, în care manifestările clinice se datorează compresiunii ţesuturilor vecine cu loja hipofizară. Tipică, în aceste tumori este afectarea funcţiei vizuale prin compresiunea chiasmei optice – hemianopsia

Scanned with OKEN Scanner

bilaterală. Dezvoltarea celulelor tumorale conduce frecvent la compresiunea celulelor normale cu deficit global de hormoni hipofizari. Celulele secretorii de STH, FSH şi LH sunt afectate primele, amenoreea apărând la 50% din femeile cu tumori hipofizare nesecretante (8). Clinic, pe lângă amenoree, se mai descriu nanism şi infantilism genital. Este vorba de un *panhipopituitarism primar* prepubertar (apare în jurul vârstei de 13–14 ani), însoţit întotdeauna de insuficienţă tiroidiană, corticosuprarenaliană, de STH, în ultimă instanţă de prolactină, fiind cele mai rezistente la tratament. Diagnosticul este stabilit radiografic prin radiografie de şa turcească, ce arată o şa largă, cu eventuală eroziune a diagramei şelare şi eventual prin tomografie computerizată, singura care poate aprecia extensia supra- sau paraşelară a tumorii;

• *în tumorile hipofizare secretante*, care produc fie o hipersecreţie de GH (acromegalie), fie de ACTH (boala Cushing prin secreţie ectopică de ACTH), fie de LH (sindromul ovarelor polichistice) sau de prolactină (sindromul amenoree-galactoree).

Dintre toate aceste afecţiuni, de interes deosebit sunt hipersecreţia de LH (sindromul ovarelor polichistice – OPK1 sau sindromul Stein-Leventhal) şi tumorile secretante de prolactină (sindrom amenoree-galactoree sau sindromul Forber-Albright).

Sindromul ovarelor polichistice (OPK1) sau *sindromul Stein-Leventhal*. Clinic, spaniomenoreea primară progresivă conduce la amenoree, asociată cu obezitate, hirsutism şi sterilitate. Celioscopia evidenţiază ovarele hipertrofiate bilateral, indolore, cu albugineea îngroşată, sidefie, aşa-zisele „ovare de porţelan" (fig. 26). Pe secţiune se evidenţiază aspectul micropolichistic, iar la examenul microscopic se constată o fibroză subcapsulară, luteinizarea tecii interne, numeroase chisturi foliculare, corpul galben fiind absent, dovadă certă a lipsei de ovulaţie (8).

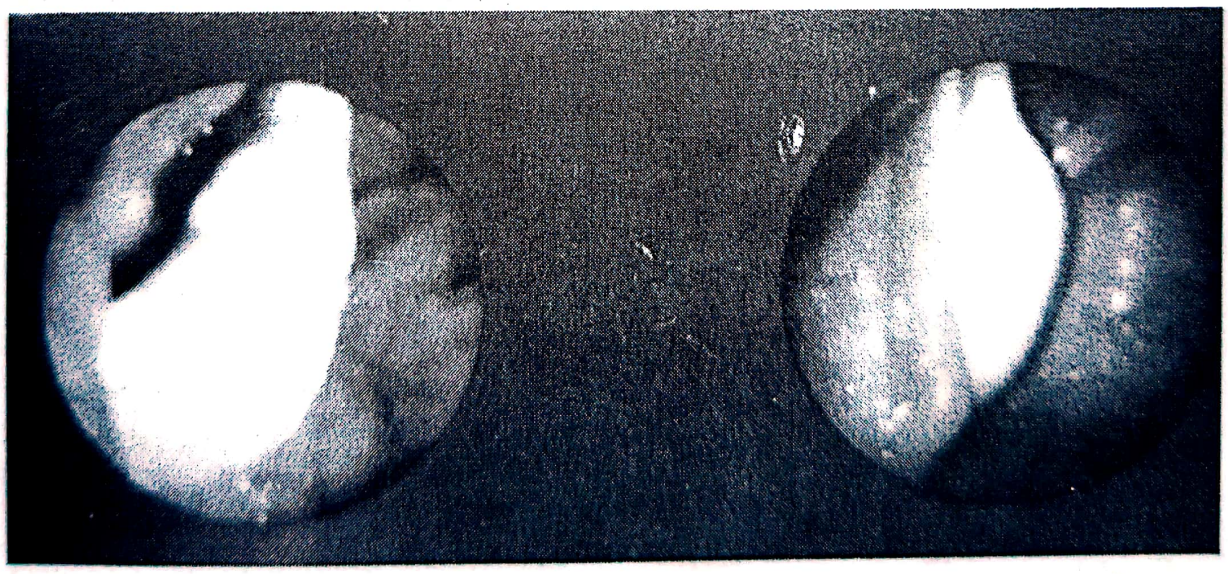


Fig. 26. Sindrom Stein-Leventhal, aspect celioscopic: în stânga – ovar normal; în dreapta – ovar din sindromul Stein-Leventhal (ovar de „porţelan").

Diagnosticul este biologic, concentraţiile serice ale androstendionului şi testosteronului fiind ridicate. La fel, un nivel ridicat de LH fără peak ovulator, FSH rămânând normal. Răspunsul LH după testul LH-RH este exploziv (212).

Fiziopatologia sindromului Stein-Leventhal nu este încă elucidată, discuţia rămânînd deschisă între o accelerare a pulsaţiilor GnRH, între o creştere a amplitudinii

Scanned with OKEN Scanner

LH legată de o hiperestrogenemie permanentă care induce anovulaţia sau o hipersecreţie izolată de LH determinată de un microadenom hipofizar (212).

Consecinţa acestei stimulări excesive prin LH conduce la o hipertrofie a stromei corticale ovariene, care secretă androgeni în exces (androstendion, testosteron), responsabili de blocajul ovulaţiei. Se produce astfel un dezechilibru al raportului estrogeni-androgeni prin conversia periferică a androstendionului (A-E_1), în special la nivelul ţesutului grăsos. Această estrogenizare permanentă a hipotalamusului blochează ovulaţia (efectul pilulei) după un veritabil cerc vicios (212).

Hiperandrogenia intraovariană favorizează la rândul ei atrofia foliculilor şi împiedică maturarea foliculară, inducând anovulaţia (fig. 27). De notat şi relaţia dintre rezistenţa la insulină, hiperinsulinism şi anovulaţia prin hiperandrogenie, insulina având efecte androgenice.

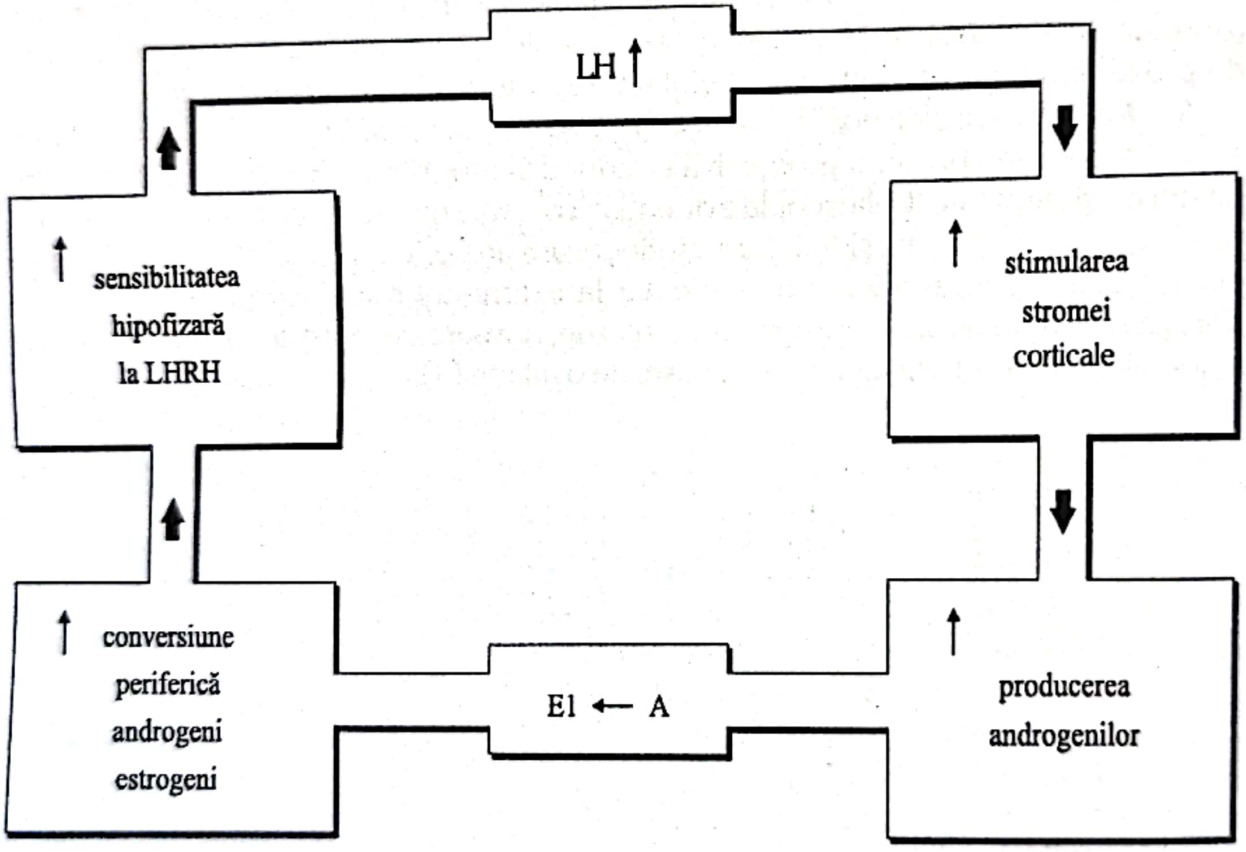


Fig. 27. Fiziopatologia ovarului polichistic (după J. Lansac, P. Lecompte, 1989).

După Lansac şi Lecompte, pe lângă sindromul ovarelor polichistice I (OPK1) clasic sau sindromul Stein-Leventhal se descrie şi sindromul ovarelor polichistice 2 (OPK2), sindrom secundar, întâlnit într-un mare număr de cazuri cu anovulaţie: hiperprolactinemie, boala Cushing, hiperplazia congenitală de suprarenale.

– *Sindromul amenoree-galactoree*, tumoral (Forbes-Albright), este determinat de un microadenom de celule secretante de prolactină (prolactinom) în care două simptome atrag atenţia: amenoreea (constantă) şi galactoreea (frecventă). Diagnosticul de hiperprolactinemie se face prin radiografia şeii turceşti sau prin

tomografie şi prin decelarea radioimunologică a unei hiperprolactinemii (normal 20–30 ng/ml). Nu trebuie uitat riscul de osteoporoză înregistrat la femeile cu hiperpolactinemie şi amenoreee, la care nivelul estrogenic este scăzut.

De notat că în afară de sindromul amenoree-galactoree tumoral există alte două categorii de sindroame: amenoree-galactoree post puerperal (Chiari- Frommel) şi sindromul amenoree-galactoree funcţional (D'Argonz del Castillo). Aceste sindroame corespund unei hiperprolactinemii în care originea tumorală nu a fost pusă încă în evidenţă.

În sindromul Sheehan, care survine după o naştere complicată, cu un colaps sau şoc hemoragic sever, ceea ce provoacă o necroză a lobului anterior hipofizar mai mult sau mai puţin întinsă, primele semne sunt agalactia şi hipogalactia. Atrofia sexuală este intensă, acompaniată de paloare şi astenie importantă, constituind tabloul unui panhipopituitarism confirmat prin dozările de gonadotropine, FSH şi LH, dar şi de ACTH şi TSH, a căror concentraţie este scăzută (fig. 28). Având în vedere importanţa deosebită a sindromului ovarului polichistic în practica medicală, acest subiect va fi tratat pe larg, într-un capitolul separat.

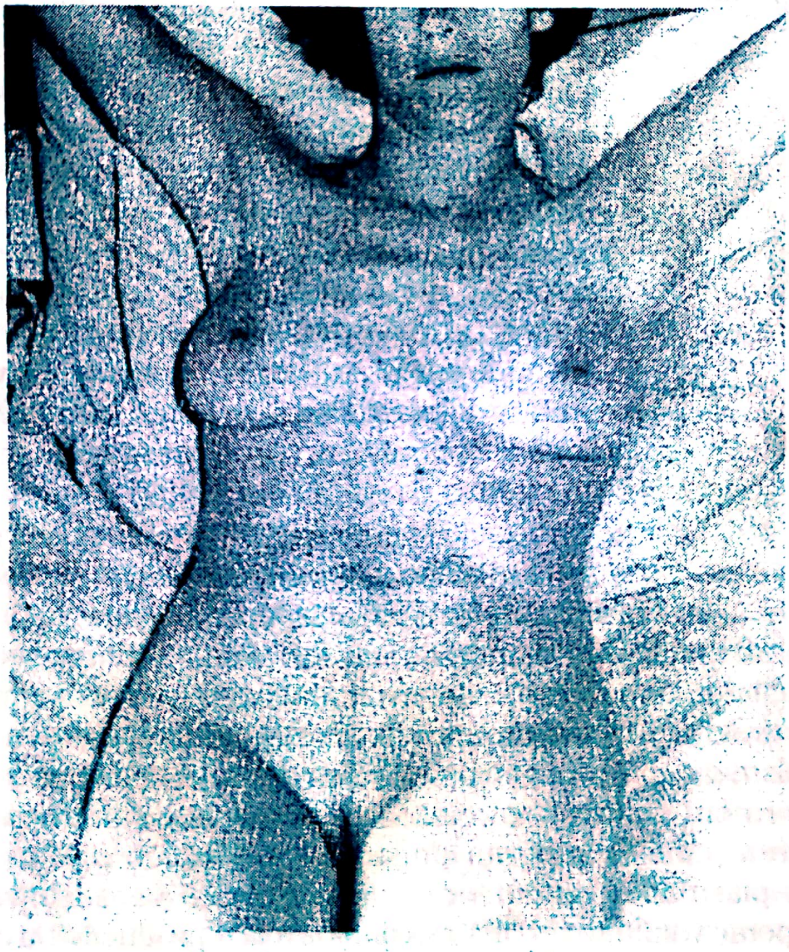


Fig. 28. Sindrom Sheehan.

• Compartimentul IV. Amenoreele hipotalamice

Amenoreele hipotalamice au o etiologie şi o patogenie puţin cunoscute, fiind dificil de diferenţiat de o amenoree hipofizară. Din acest considerent, diagnosticul este în general de excludere, iar între o cauză hipotalamică şi una hipofizară numai explorarea radiologică a regiunii şelare poate decide (8).

Scanned with OKEN Scanner

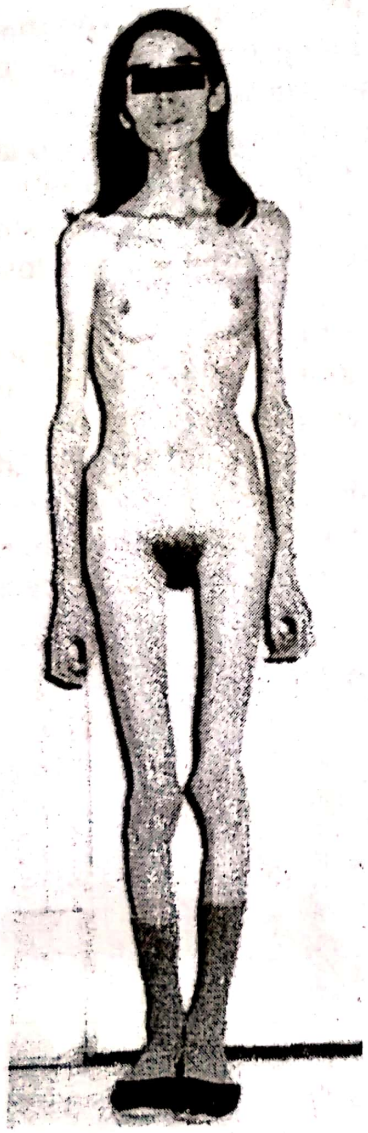


Fig. 29. Anorexia nervoasă.

Amenoreele hipotalamice, caracterizate prin gonadotropine serice şi urinare scăzute, răspuns pozitiv la administrarea exogenă de LRH şi frecvent la administrarea de clomifen, apar în următoarele situaţii:

• *În anorexia nervoasă*, afecţiune care survine frecvent la tinere între 15–25 ani în cursul curelor de slăbire drastice, şi care asociază la amenoree o pierdere în greutate cu tulburări de comportament (preocupare exagerată faţă de regimul alimentar).

Dozările de FSH, de LH şi de estrogeni arată niveluri foarte scăzute ale acestora (fig. 29). Acest lucru este consecinţa creşterii neuropeptidului Y prin cura de slăbire; acesta inhibă secreţia de gonadotrofine.

În patogenia acestei afecţiuni se incriminează, recent, rolul opiaceelor secretate în exces, care pot suprima pulsabilitatea GnRH şi a gonadotropinelor.

Amenoreea este un criteriu esenţial de diagnostic în *anorexia nervoasă*, fiind, de fapt, un proces cu valoare adaptativă critică, vitală, de scădere a funcţiei reproductive într-un moment în care depozitele energetice reduse ale organismului matern nu sunt capabile să asigure un suport caloric adecvat pentru sarcină, naştere, lactaţie.

Altfel spus, este răspunsul naturii la depleţia depozitelor adipoase ale organismului, constituind o veritabilă contracepţie hormonală endogenă.

În patogenia anorexiei nervoase, leptina, hormon produs de ţesutul adipos, joacă un rol cheie, afectând la nivel central hipotalamic sistemele de homeostazie energetică şi reproductivă (430).

În condiţiile unui aport energetic scăzut şi de reducere a masei adipoase, ca în malnutriţie, se produce downreglarea secreţiei şi alterarea ciclului circadian al leptinei. Leptina modifică răspunsul neuroendocrin adaptativ din malnutriţie, cu rol critic în conservarea energiei în condiţii de deficit nutriţional cronic, determinând: scăderea consumului energetic şi a hormonilor tiroidieni, hiperactivitatea axei hipotalamo-pituitaro-adrenale (HPA) cu hipercortizolism subclinic (pentru mobilizarea depozitelor energetice) şi scăderea secreţiei de hormoni gonadotropi. Scăderea secreţiei de hormoni gonadotropi induce scăderea până la absenţa pulsaţiilor GnRH, cu prăbuşirea valorilor gonadotropilor plasmatici, cu *amenoree hipotalamică* consecutivă. La aceasta contribuie şi hiperactivitatea axei HPA care inhibă axa reproductivă la toate nivelurile (430).

Aşadar, hipoleptinemia este factorul cheie care mediază tulburările reproductive în anorexia nervoasă. Leptina plasmatică este un predictor important al funcţiei menstruale în anorexia nervoasă, valori ale leptinei plasmatice < 1,85 ng/ml asociindu-se întotdeauna cu amenoree la femeile cu tulburări de alimentaţie. O dată cu creşterea în greutate, se produce şi creşterea semnificativă a nivelurilor de leptină şi desupusarea GnRH. În acest context, în viitor se ridică problema rolului

potenţial al leptinei în abordarea terapeutică a funcţiei gonadale la pacientele cu anorexie nervoasă.

Aşadar, axa HPA exercită efecte inhibitorii asupra sistemului reproductiv: CRH şi Propiomelanocortina inhibă eliberarea hipotalamică de GnRH, iar glucocorticoizii scad secreţia hipofizară de LH şi secreţia ovariană de estrogeni şi progesteron. În felul acesta, axa HPA este responsabilă de amenoreea din anorexia nervoasă, amenoreea hipotalamică tipică. Acelaşi mecanism se întâlneşte şi în celelalte amenorei hipotalamice, motiv pentru care am insistat mai mult asupra amenoreei din anorexia nervoasă.

• *Amenoreea psihogenă*, cea mai frecventă, având aceeaşi patogenie cu anorexia nervoasă, survine datorită schimbărilor de mediu, în urma unor traume psihice, „stresuri", unor emoţii puternice. Ca şi în anorexia nervoasă, nivelul FSH, LH şi al estrogenilor este scăzut. Nu trebuie neglijat nici rolul perturbărilor corticale, mai ales a celor emoţionale, care pot interveni în determinarea acestei afecţiuni.

• *Falsa graviditate* (pseudocyesis) reprezintă o formă particulară a amenoreei psihogene, în care depresia ar juca un rol determinant, ideea de sarcină constituind un loc de refugiu după o traumă psihică. Amenoreea este însoţită de tulburări neurovegetative, bolnava adoptând o atitudine de hiperlordoză. Dozările de HCG, FSH şi LH arată însă niveluri scăzute ale acestora.

• *Amenoreea după eforturi fizice intense* este întâlnită la sportive în special (ca şi în alte activităţi însoţite de efort fizic intens, la balerine). În cursul efortului fizic, secreţia de opiacee endogene (endorfine) creşte şi acest lucru conduce la creşterea secreţiei de gonadotrofine. Endorfinele ar realiza acest efect prin suprimarea secreţiei de gonadotropine-realising hormon (GnRH) la nivelul nucleului arcuat, iar prin scăderea secreţiei hipotalamice de dopamină creşte secreţia de prolactină (8).

• *Amenoree după tratament anticoncepţional* cu pilule estroprogestative (post pill amenoreea), a cărei frecvenţă, dificil de apreciat, este sub 1% din totalul amenoreelor.

Diagnosticul se bazează pe anamneză, care evidenţiază administrarea, priza recentă de estroprogestative ca şi pe excluderea altor cauze; curba termică este plată, iar nivelurile plasmatice ale FSH şi LH sunt normale sau joase.

Dozarea prolactinei trebuie făcută sistematic, deoarece se cunoaşte că administrarea prelungită de estroprogestative antrenează o hiperprolactinemie. Acest tip de amenoree ar fi efectul supresiei prelungite a funcţiei hipotalamo-hipofizo-ovariene.

• *Amenoreea indusă de medicamente*, este o amenoree iatrogenă care apare astăzi destul de frecvent (20% din amenoreele secundare). Astfel, după adminis-trarea de derivaţi de fenotiazină, de rezerpină, poate apărea amenoreea însoţită de galactoree, prin efect asupra sistemului nervos central şi prin depresia PIF, lăsând astfel în exces secreţia de prolactină. Hiperprolactinemia va antrena astfel o încetinire a pulsabilităţii GnRH la nivel hipotalamic, cu perturbarea secreţiei de FSH şi LH.

La fel, unele citostatice, ca ciclofosfamida, determină o insuficienţă ovariană cu amenoree, iar progesteronul injectabil, prin acţiunea supresivă asupra gonadotrofinelor hipofizare, poate de asemenea induce o amenoree (8).

• *Sindromul amenoree-anosmie* (displazie olfacto-genitală sau sindromul Mersier-Kalmann) care se manifestă clinic prin amenoree, uneori netă, şi anosmie, pusă în evidenţă prin testele de recunoaştere a mirosurilor (eter, amoniac), alteori mai uşoară, necesitând o olfactometrie. Cariotipul feminin este normal, gonadotropinele au un nivel scăzut. Această entitate corespunde anatomic unei aplazii sau unei

Scanned with OKEN Scanner

atrofii a lobilor olfactivi şi foarte probabil unei carenţe la GnRH, veritabilă maladie hipotalamică, decelabilă prin rezonanţă magnetică nucleară (212).

Amintim, fără a insista, alte două sindroame rare, sindromul Willy-Prader şi Labarth (hipotonie, deficit mental, hipogonadism) şi sindromul Laurence-Moon-Biedl (hipogonadism hipogonadotrop cu polidactilie, arieraţie mentală, retinită pigmentară, diabet, leziuni degenerative congenitale).

• *Panhipopituitarismul secundar* unor leziuni organice, de asemenea rare, dintre care reţin atenţia sindromul adipozo-genital (Babinski-Fröhlich) de natură tumorală diencefalo-hipofizară, care induce hipogonadism hipotalamic şi obezitate la adolescente.

Spre deosebire de panhipopituitarismul primar, prepubertar, amenoreea survine postpubertar, persistând în viaţa adultă.

• *Alte procese tumorale hipotalamice* sau *precoce expansive ale şeii turceşti*, cu extensia supraşelară şi interesarea hipotalamusului, ca gliomul de nerv optic şi craniofaringiomul. Acesta din urmă îşi are originea în epiteliul pungii lui Rathke, iar aspectul radiologic diferă de cel al tumorilor hipofizare prin prezenţa calcificărilor. Simptomatologia este dominată de compresia organelor din jur, ajungând chiar la apariţia hipertensiunii intracraniene (8).

• *Alte leziuni organice* ca hidrocefalia latentă, sechele de meningoencefalită sau de toxoplasmoză congenitală. Toxoplasmoza congenitală poate avea o localizare hipotalamică însoţită de impuberism şi insuficienţă staturală marcată, prin insuficienţă de STH.

• *Afecţiuni generale cronice*, susceptibile de a împiedica maturaţia hipotalamică: infantilismul din tuberculoză şi cel mitralic (Faneau de la Cour şi Lorain), sindromul Mauriac, legat de calitatea proastă a tratamentului diabeticelor, nefropatiile cronice la vârstă tânără, tratamentul cronic cu corticoizi de sinteză, care determină impuberism, şi malnutriţia, mai ales cea latentă, care poate induce de asemenea impuberism.

Aşadar, afectarea unuia sau altuia din cele patru compartimente (uter, ovar, adenohipofiză-hipotalamus) care asigură o funcţie menstruală normală poate conduce la instalarea amenoreei.

Pe lângă aceşti factori, etiologia amenoreei recunoaşte şi alte cauze, de obicei hormonale; amenoreea de cauza endocrină extragonadică poate să apară în:

– *afecţiuni ale corticosuprarenalei*: hiperplazia congenitală a suprarenalei şi tumorile de corticosuprarenală. În hipoplazia congenitală de corticosuprarenală, datorită unei tulburări enzimatice, deficitul în 21-hidroxilază, anomaliile de tip pseudohermafroditism, sunt obişnuite: virilism pilar discret, voce gravă, atrofie mamară, hipertrofie de clitoris;

– un *hirsutism* discret apărut la pubertate, fără semne majore de masculinizare, orientează diagnosticul spre o hiperplazie congenitală de suprarenală. 17-cetosteroizii moderat crescuţi şi frenabili prin dexametazonă, cortizolul plasmatic normal, testosteronul mai mult sau mai puţin crescut, caracterizează din punct de vedere biologic acest sindrom. O evoluţie rapidă a semnelor de masculinizare cu hipertrofie clitoridiana, modificarea vocii, însoţită de amenoree primară, orientează diagnosticul spre o tumoră virilizantă de origine suprarenaliană. Originea suprarenaliană va fi probată de existenţa unui nivel crescut de 17-cetosteroizi (circa 100–300 mg în 24 ore), nefrenabil de către dexametazonă, predominanţa fracţiunii de dehidroepiandrosteron de la cromatografia androgenilor, testosteronul plasmatic crescut,

superior sau egal cu 5 mmol/l. De notat că şcoala românească de endocrinologie a diferenţiat o formă clinică particulară de sindrom adipozo-genital, a cărei etiologie, probabil genetică, este o hipersecreţie corticosuprarenaliană de estrogeni. Tabloul clinic constă în amenoree, obezitate, caractere sexuale secundare normale;

– *afecţiuni tiroidiene* – amenoreea explicându-se probabil prin modelarea steroidogenezei şi a metabolismului estrogenic de către hormonii tiroidieni. În hipertiroidie, amenoreea este frecvent întâlnită, iar caracterul pulsatil al secreţiei de ADH şi LH dispare. În hipotiroidism, datorită stimulării prin TRH, nivelurile plasmatice de TSH şi prolactină sunt crescute. Hiperprolactinemia poate afecta axul hipotalamo-hipofizo-ovarian, prin efect supresiv. Diagnosticul va fi asigurat prin dozările de tiroxină, triiodotironină şi TSH (212).

În rezumat, amenoreele se clasifică în:

• amenorei de origine uterină (malformaţii, sindrom de testicul feminizant, metroza de receptivitate, amenorei hormonale, sinechii uterine, TBC uterină);

• amenorei de origine ovariană (agenezii şi disgenezii ovariene, afecţiuni cromozomiale, ca sindromul Turner-Albright sau mozaicismul cromozomial X, menopauza precoce, tumori ovariene estrogeno-secretante, hipoplazie ovariană primitivă);

• amenorei de natură hipofizară (tumori hipofizare nesecretante şi secretante, sidrom Stein-Lëventhal, sindrom amenoree-galactoree, sindrom Sheehan);

• amenorei de natură hipotalamică – anorexia nervoasă şi amenoreea psihogenă, amenoree după efort fizic intens, amenoree iatrogenă indusă de anticoncepţionale sau droguri psihotrope, citostatice, medroxiprogesteron, panhipopituitarisme secundare unor leziuni organice.

În sfârşit, trebuie reţinută şi amenoreea de cauză endocrină extragonadică (amenoree prin afecţiuni ale corticosuprarenalei şi tiroidei).

• Diagnosticul amenoreei

Pentru precizarea diagnosticului de amenoree, o anamneză minuţioasă şi un examen general şi ginecologic complet sunt de mare importanţă.

Anamneza va insista asupra *antecedentelor heredocolaterale* la mamă, surori şi rudele apropiate (dezvoltare somatică, vârsta menarhei, caracterele sexuale primare şi secundare) şi *antecedentelor personale fiziologice* (cronologia dezvoltării caracterelor sexuale secundare la pubertate, data instalării menarhei). Interogatoriul va cerceta şi obiceiurile alimentare, scăderea în greutate, regimul de viaţă (efort, schimbarea climatului, a mediului, o eventuală traumă psihica, antecedente medicale chirurgicale, ca antecedente de tuberculoză, meningită, toxoplasmoză, o eventuală tulburare de olfacţie, semne în favoarea unei disfuncţii tiroidiene sau suprarenaliene, antecedente ginecologice–obstetricale, ca un chiuretaj uterin recent sau o lăuzie patologică.

Nu vor fi uitate nici tratamentele recent utilizate, în particular cu estroprogesta-tive şi neuroleptice.

Examenul clinic general va aprecia în special semnele de discrinie:

– dezvoltarea somatică, morfotipul, înălţimea şi greutatea actuală;

– dezvoltarea pilozităţii la nivelul membrelor, toracelui şi pubisului;

– existenţa unei acnei însoţită de seboree;

– dezvoltarea glandei mamare, cercetând şi existenţa unei galactorei prin exprimarea mamelonului între două degete şi o eventuală tensiune mamară.

Examenul genital, efectuat după golirea vezicii şi rectului, cuprinde:

– inspecţia amănunţită a vulvei şi himenului care va aprecia dezvoltarea labiilor mari, troficitatea labiilor mici, mărimea clitorisului, importanţa pilozităţii, deschiderea uretrei, distanţa uretră-clitoris;

– tactul vaginal şi/sau rectal, care furnizează informaţii asupra unor anomalii ale tractului genital, în special existenţa sau absenţa uterului sau a unei mase ovariene latero-uterine;

– examenul cu valvele, care va aprecia profunzimea vaginului, existenţa colului uterin şi aspectul glerei – existenţa unei glere limpezi, filante, abundente, semnificând o anovulaţie (212).

Examenele complementare sunt de asemenea utile, efectuându-se în funcţie de contextul clinic:

– curba termică, traducând activitatea ovariană, în special absenţa ovulaţiei;

– o celioscopie pentru vizualizarea organelor genitale interne;

– explorări radiologice (histerosalpingografie), ecografie pentru a exclude o sarcină şi pentru a aprecia lungimea corpului şi a colului uterin;

– dozări hormonale din ser: FSH, LH, TSH, ACTH, STH, prolactina, estrogenii, 17-cetosteroizii;

– examenul fundului de ochi şi al câmpului vizual, olfactometria;

– radiografia de şa turcească, singura în măsură să discearnă între o cauză hipotalamică şi o cauză hipofizară de amenoree. Astăzi locul acestei investi-gaţii este luat de tomografia computerizată, care poate aprecia atât extensia supraselară a procesului tumoral, cât şi microadenoamele până la 4 mm. Dat fiind însă faptul că tomografia este o investigaţie costisitoare, unii autori recomandă radiografia de şa turcească pentru screening în amenoree, tomografia fiind rezervată doar pentru cazurile în care prolactinemia are valori peste 100 mg/ml sau radiografia indică modificări de şa (8).

– testul la LH-RH;

– cercetarea corpusculului Barr şi a cariotipului. Speroff şi colab. (1984) recomandă chiar şi o serie de teste de screening pentru diagnosticul amenoreei. Astfel, în cazurile de amenoree fără galactoree se indică dozarea TSH-ului, a prolactinei şi testul la progesteron (medroxiprogesteron 10 mg/zi timp de 5 zile, după care se aşteaptă hemoragia de privaţie).

În cazurile de amenoree şi galactoree, pe lângă dozarea TSH şi a prolactinei, se recomandă şi explorarea radiologică a şeii turceşti.

Scopul testului la progesteron este aprecierea nivelului estrogenilor endogeni, ca şi a integrităţii tractului genital. În situaţia în care se produce hernoragia de privaţie, iar valorile prolactinemiei şi TSH-ului sunt normale, este vorba de o amenoree cu anovulaţie. În situaţia în care nu apare sângerarea, iar prolactinemia este sub 20–30 ng/ml, în general este exclusă o tumoră hipofizară, fiind vorba probabil de o secreţie insuficientă de estrogeni sau de afectarea tractului genital. În sfârşit, o prolactinemie peste 20–30 ng/ml invită la efectuarea unei radiografii de şa turcească (8).

Scanned with OKEN Scanner

- **Tratamentul amenoreei**

Tratamentul amenoreei se începe numai după ce s-a stabilit diagnosticul ei etiopatogenic, ceea ce presupune un examen complet al bolnavei.

Ca regulă generală, în toate situaţiile, indiferent de cauză, se va începe cu corectarea modului de viaţă, a alimentaţiei, cu măsuri de ordin igienic (1).

- **Compartimentul I**

În sindromul Mayer-Rokitanky-Küster, tratamentul este chirurgical, recurgându-se la crearea unui neovagin, a unui vagin artificial (neocolpopoieza cu lambou dermoepidermic), pentru a permite viaţa sexuală. O alternativă este metoda dilatării progresive Frank.

În sindromul de testicul feminizant, dat fiind faptul că incidenţa neoplaziei în aceste gonade este foarte mare, se recomandă extirparea acestora (orhiectomia) după pubertate. Intervenţia va fi urmată de administrarea de estrogeni, care au efecte trofice asupra tractului genito-mamar.

În metroza de receptivitate – se încearcă, cu slabe rezultate, fizioterapia, balneoterapia şi psihoterapia (278).

În amenoreea hiperhormonală, hiperfoliculinică, în care endometrul are un grad mai mult sau mai puţin important de proliferare, de hiperplazie, se recurge cu succes la administrarea de progesteron, în doză totală de 50 mg, fie injectabil (5 injecţii a 10 mg fiecare, una pe zi, sau 2 fiole pe zi a 25 mg, timp de 2 zile), fie sub formă de medroxiprogesteron 10 mg/zi timp de 5 zile.

În sinechiile uterine se practică liza aderenţelor prin chiuretajul cavităţii uterine sau sub control vizual prin disecţie histeroscopică controlată prin laparoscopie, după care se recomandă instalarea unui cateter sau balonaş intrauterin timp de 7 zile, în scopul prevenirii recidivelor. Postoperator, pentru a stimula regenerarea endometrului, se vor administra timp de 6 luni estrogeni conjugaţi 10 mg/zi – 21 de zile şi medroxiprogesteron 10 mg/zi între a 21–28-a zi. În sinechiile uterine, rezultate bune se obţin şi prin introducerea unui dispozitiv intrauterin.

În sfârşit, tuberculoza uterină necesită un tratament antituberculos complex.

- **Compartimentul II**

În sindromul Turner (în disgenezii, în general) se recurge la tratament estroprogestativ substitutiv, pentru producerea de cicluri artificiale. În scopul dezvoltării sânilor şi a uterului, timp de 6 luni se administrează estrogeni continuu (etinil-estradiol, 50 μg pe zi, 21 de zile pe lună. În continuare, se aplică un tratament secvenţional (etinil-estradiol – 50 μg pe zi, 21 de zile pe lună + 10 mg medroxipro-gesteron pe zi, între a 21–25-a zi).

În menopauza precoce sau în *insuficienţă ovariană* prematură se recomandă, de asemenea, cicluri artificiale (0,65 mg estradiol timp de 21 zile + 20 mg medroxiprogesteron între a 21–26-a zi). Pentru inducerea ovulaţiei se recomandă tratament cu clomifen, 50 mg/zi timp de 5 zile, iar în situaţia că nu se reuşeşte acest lucru, se recomandă administrarea de Humegon (HMG) până la maturarea foliculară (150 UI FSH + 150 UI LH/zi). În continuare se administrează Gonacor (HCG), în doză de 5 000–1 000 UI (278).

Scanned with OKEN Scanner

- **Compartimentul III**

Tumorile hipofizare beneficiază de tratament chirurgical, ablaţia tumorii, completată sau nu, de cobaltoterapie, de iradiere.

Iradierea este indicată în adenoamele mari, ca terapie unică, precum şi după rezecţia incompletă, fiind grevată de riscul hipopituitarismului. Dacă aspectul radiologic nu este probant, se recurge la tratament medicamentos.

– *În sindromul de amenoree-galactoree* se recurge la tratament cu bromocriptină, un derivat de acid lisergic, în doza de 1,25 mg/zi – 30–40 mg/zi. Având o acţiune agonistă cu dopamina, bromocriptina se leagă de receptorii dopaminergici şi realizează o inhibare directă a secreţiei de prolactină. Reapariţia ciclurilor anovulatorii şi posibilitatea unei sarcini atesta vindecarea afecţiunii. Bromocriptina este utilă şi în cazurile cu acromegalie, care beneficiază şi de tratament cu analogi sintetici şi de somatostatină utilă şi în tumorile secretante de TSH.

– *În sindromul Stein-Leventhal*, pe lângă ablaţia microadenomului adenohipofizar, tot ca tratament chirurgical se recurge la decorticare ovariană sau la rezecţie cuneiformă în scopul inducerii ovulaţiei. Ovulaţia poate fi indusă însă prin tratament medicamentos, administrând clomifen, proprietăţile antiestrogenice ale acestuia rupând cercul vicios de la nivelul hipotalamusului. Analogii de GnRH pot fi şi ei utilizaţi inhibând secreţia de LH şi, implicit, producţia androgenă LH-dependentă.

Pentru reglarea menstruaţiei, se recomandă administrarea de medroxiprogesteron, 7 zile pe lună, iar în hirsutism se încearcă frânarea stromei corticale hiperactive, scăzând nivelul de LH printr-un estroprogestativ prescris timp îndelungat. Se poate administra şi spironolactonă, în doză de 50–200 mg/zi, blocând receptorii de androgeni.

– *În sindromul Sheehan*, se recurge la tratament de substituţie hormonală, obiectivul principal constituindu-l suplinirea funcţiei tiroidiene şi suprarenaliene. Pentru reapariţia menstruaţiei, se recomandă administrarea de estroprogestative, iar administrarea de FSH şi LH poate fi urmată chiar de ovulaţie şi sarcină (8).

- **Compartimentul IV**

De la început trebuie subliniat faptul că studii recente au dovedit că majoritatea aşa-ziselor amenorei hipotalamice (amenoreea nervoasă, psihogenă, amenoreea indusă de eforturi fizice sau de contraceptive) au ca numitor comun diminuarea frecvenţei pulsaţiilor de GnRH (E. Knobil).

Din acest considerent, administrarea autoprogramată de GnRH (pompa de LH-RH) apare astăzi ca promiţătoare dacă tehnicile clasice de inducere a ovulaţiei (folosirea de clomid) au eşuat. Bineînţeles, tratamentul va fi individualizat în funcţie de fiecare tip de amenoree în parte.

Astfel, în amenoreea psihogenă sau nervoasă, al cărei tratament este îndelungat şi dificil, cu reuşite frecvente, se recomandă eliminarea factorilor stresanţi, o realimentare progresivă şi mai ales psihoterapie intensă, eventual izolarea bolnavei. Psihoterapia este de cea mai mare importanţă şi ovulaţia poate surveni spontan în timpul al doilea, dacă se manifestă o dorinţă de sarcină.

Dat fiind faptul că amenoreea psihogenă antrenează o carenţă în estradiol, uneori prelungită mulţi ani, aceasta fiind o cauză de osteoporoză, se va recurge şi la tratament hormonal substitutiv.

Scanned with OKEN Scanner

– *În amenoreea indusă* de anticoncepţionale, tratamentul constă în substituţie estroprogestativă în doze joase, tratament urmat de reinstalarea menstruaţiei; uneori este necesară însă inducerea ovulaţiei prin clomid, după controlul normalizării prolactinemiei.

– *În amenoreea după efort fizic*, care beneficiază de acelaşi tratament medicamentos, se recomandă şi schimbarea modului de viaţă şi normalizarea greutăţii corporale, care pot restabili menstruaţia.

– *În amenoreea indusă de droguri*, oprirea tratamentului, atunci când este posibil, antrenează vindecarea. Dacă tratamentul nu poate fi întrerupt, bromocriptina (Parlodel), agonist al dopaminei, permite restabilirea ciclului menstrual, fără a pierde din eficacitatea neurolepticelor.

– *În sindromul amenoree-anosmie*, gonadele pot răspunde la administrarea de gonadotropine exogene, iar carenţa de GnRH, care este incriminată recent în etiologia acestui sindrom, poate fi corectată prin administrarea autoprogramată de LH-RH (pompa la LH-RH).

– *Sindromul adipozo-genital* (Babinski-Fröhlich), de natură tumorală diencefalo-hipofizară, beneficiază de tratament chirurgical, ca şi alte procese tumorale hipotalamice sau procese expansive ale şeii turceşti cu extensie supraşelară şi interesarea hipotalamusului.

Anovulaţia. Sindromul ovarelor polichistice

„Ovarul polichistic este un semn, nu o boală!"
(Speroff)

Prin frecvenţa sa, sindromul ovarelor polichistice (SOP) are implicaţii deosebite în practica medicală.

Într-adevăr, SOP este răspunzător de 75% din cazurile de infertilitate anovulatorie sau apare la 30–40% din femeile cu amenoree secundară, iar aproximativ 60% din femeile cu SOP au hirsutism, atât pacientele cu hirsutism cât şi cele fără hirsutism fiind hiperandrogenice. Iată de ce prof. Parhon, încă din anul 1900, atrăgea atenţia asupra originii ovariene a virilismului, ca în anul 1925 să publice, în „Revue française d'Endocrinologie" prima lucrare de morfopatologie făcută în virilism, intitulată „Etudes anatomoclinique sur un cas de virilism pilaire" (120).

10 ani mai târziu, în anul 1935, Stein şi Leventhal descriu un sindrom complex, asociat anovulaţiei, sindrom care le poartă şi numele, în lucrarea „Amenoreea asociată cu ovarele polichistice".

În cuprinsul lucrării, Stein şi Leventhal se referă şi la tendinţa de virilizare în acest sindrom. Iată de ce, termenul de sindrom de ovare polichistice virilizante este mai veridic decât denumirea de sindrom al ovarelor polichistice. Dar accepta-rea acestui sindrom ca o entitate clinică distinctă a condus la o tratare rigidă a acestei probleme pentru o lungă perioadă de timp. Din acest considerent, autorii francezi Lansac şi Lecompte, pe lângă sindromul clasic al ovarelor polichistice 1 (OPK 1), sau sindromul Stein-Leventhal, descriu şi sindromul ovarelor polichistice 2 (OPK 2), sindrom secundar, întâlnit într-un mare număr de cazuri cu anovulaţie: hiperprolactinemia, boala Cushing.

Scanned with OKEN Scanner

Dată fiind importanţa deosebită a sindromului ovarelor polichistice în practica medicală, această afecţiune va fi tratată mai pe larg.

Dacă se insistă în mod unilateral asupra diagnosticului ovarului polichistic pe criterii strict epidemiologice sau clinice, se poate ignora o categorie largă de bolnave care aparţin, de fapt, acestui diagnostic (383).

Pe de altă parte, aproximativ 25% din femeile normale prezintă aspecte tipice ecografice pentru ovarul polichistic, lucru valabil şi pentru 14% din femeile care folosesc contraceptive hormonale orale. Iată de ce, pe bună dreptate, Speroff şi colab. afirmă că ovarul polichistic este un semn şi nu o boală.

În anul 2003, la Rotterdam s-a adoptat noul consens de definire a SOP prin două dintre următoarele trei criterii:

– oligo- sau anovulaţie;

– hiperandrogenism clinic sau biochimic;

– aspect ecografic polichistic al ovarelor – volumul ovarelor mai mare de 10 cm^3 sau prezenţa pe secţiune a minimum 12 foliculi cu diametrul de 2-9 mm.

Etiopatogenia SOP nu este elucidată pe deplin, incriminându-se dereglarea secreţiei de gonadotrofine, interesarea secreţiei pulsatile a LH, rezistenţa la insulină cu hiperinsulinemie etc.

SOP este rezultatul unui cerc vicios care poate fi iniţiat în mai multe puncte şi alterarea funcţiei în oricare din aceste puncte, având drept rezultat ovarul polichistic (Speroff).

Astfel, la femeile cu anovulaţie persistentă, este stabilită clar creşterea producţiei de estrogeni şi androgeni dependente de stimularea LH. Acest lucru se reflectă în niveluri ridicate serice de estronă, testosteron, androstendion, dehidroepiandrosteron (DHA), dehidroepiandrosteron sulfat (DHAS) şi 17-hidroxiprogesteron (17-OH).

Dacă testosteronul, androstendionul şi DHA sunt secretate direct de ovar, DHAS este secretat aproape exclusiv de suprarenale, modificările funcţiei suprarenale fiind secundare celei ovariene, aspect dovedit de tratamentul ovarului polichistic cu agonişti GnRH.

În SOP, ovarul nu secretă cantităţi crescute de estrogeni, valorile estradiolului fiind echivalente cu concentraţia din faza foliculară precoce. În schimb, estrogenii totali cresc, creşterea acestora fiind datorată conversiei periferice crescute a androstendionului în estronă (383). În acelaşi timp, la femeile cu anovulaţie persistentă, concentraţiile medii de LH sunt mai ridicate, în timp ce valorile FSH sunt mai scăzute.

Acest aspect al dinamicii secreţiei de gonadotrofine în SOP (creşterea LH şi scăderea FSH) are mai multe explicaţii.

Creşterea LH şi scăderea FSH s-ar datora, parţial, unei desensibilizări a hipofizei, ca urmare a creşterii amplitudinii şi frecvenţei secreţiei LH, în corelaţie cu nivelul estrogenilor din circulaţie. Concentraţiile ridicate de LH s-ar datora, dimpotrivă, şi sensibilităţii crescute a hipofizei la acţiunile GnRH, manifestată printr-o creştere a amplitudinii şi frecvenţei pulsaţiilor LH.

Această sensibilitate crescută, hipofizară şi hipotalamică, poate fi atribuită creşterii nivelului estrogenilor, dar în ultimul timp se pune accentul pe impactul scăderii concentraţiei globulinei care leagă hormonii sexuali (SHBG).

SHBG este sintetizată la nivelul ficatului şi nivelurile acesteia sunt reglate printr-o balanţă hormonală; în timp ce testosteronul este inhibitor, estrogenii şi tiroxina sunt stimulatoare.

Scanned with OKEN Scanner

În SOP, deşi secreţia de estradiol nu creşte, concentraţia serică a estradiolului liber creşte ca urmare a scăderii SHBG. Secreţia crescută de LH se traduce prin raportul LH/FSH, corelat cu nivelul seric al estradiolului liber. Nivelul scăzut al FSH este răspunsul la feed-back-ul negativ exercitat de estradiolul liber crescut, atât estradiolul cât şi estrona rezultând din conversia periferică a androstendionului (383).

FSH, deşi are un nivel scăzut, nu este suprimat în totalitate, şi din această cauză, creşterea foliculului va continua, dar nu până la maturaţie deplină şi ovulaţie. Deşi potenţialul de creştere şi maturitate nu va fi atins, durata medie de viaţă a foliculului se prelungeşte pe o perioadă de câteva luni, rezultatul este formarea de chiste foliculare multiple, cu diametrul între 2–6 mm, rareori ajungând la 15 mm. Aceşti foliculi se înconjoară de celule tecale.

Tot datorită acţiunii LH, acumularea de ţesut folicular în diferite stadii de dezvoltare determină o secreţie crescută şi constantă de steroizi.

Unii foliculi evoluează spre atrezie, dar vor fi repede înlocuiţi. Ţesutul derivat din atrezia foliculară, alături de degenerarea granuloasei, duce la creşterea proporţiei ţesutului tecal în componenţa stromei ovariene şi la secreţia unei mari cantităţi de androstendion şi testosteron.

Ca urmare a stimulării intense a LH, creşte şi rata producţiei de androgeni. În felul acesta, se intră într-un cerc vicios, cantităţile crescute de androgeni suferind conversia periferică şi determinând scăderea sintezei de SHBG, cu creşterea nivelului de estrogeni (383).

Cantităţile ridicate de androgeni au ca efect o dezvoltare foliculară anormală, indicând o atrofie prematură şi menţinând o anovulaţie cronică.

Astfel, se ajunge la aspectul clasic al ovarului polichistic, cu numeroşi foliculi aflaţi în stadii precoce de dezvoltare sau atrezici, alături de ţesut stromal. Ca morfologie, suprafaţa ovarului polichistic este dublă, cu un volum de aproape 2,8 mai mare, iar grăsimea corpului este crescută cu aproape 50%.

Ovarul polichistic conţine acelaşi număr de foliculi primordiali, cu un număr dublu de foliculi pe cale de dezvoltare sau atrofici, iar stroma corticală şi subcor-ticală este crescută cu aproape o treime (383).

Aşadar, ovarul polichistic este mărit de volum, fiind acoperit de o capsulă netedă, albă şi boselată.

Aspectul capsulei a dus la ipoteza că aceasta ar acţiona ca o barieră în calea ovulaţiei, ipoteză eronată, ovarul polichistic fiind, de fapt, consecinţa anovulaţiei, consecinţa pierderii ovulaţiei. Dar modificările histologice tipice ovarului polichistic, ca şi gravitatea tabloului clinic, nu depind de mărimea ovarului, perioada de anovulaţie condiţionează direct dimensiunile ovarului. Pe plan funcţional, există o corespondenţă cu aspectul histologic al ovarului polichistic. După Speroff, aspectele funcţionale din ovarul polichistic pot fi înţelese prin prisma teoriei celor două celule (*two-cells*).

Foliculul este incapabil să modifice mediul local hiperandrogenic într-un mediu hipoestrogenic necesar creşterii şi dezvoltării unui folicul normal.

Determinările cantitative ale proteinei de legare a factorului de creştere insulin-like (IGFBP) relevă o creştere a factorilor 2 şi 4 ai acesteia.

Aceasta se corelează cu scăderea activităţii IGF-I şi IGF-II, precum şi cu scăderea aromatazei, care permite dezvoltarea unui micromediu dominat de androgeni.

După Speroff, există o diferenţă netă între celulele granuloase din ovarul polichistic, extrem de sensibilă la acţiunea FSH, faţă de cele din foliculii atretici,

Scanned with OKEN Scanner

refractare la acţiunea FSH. În felul acesta, tabloul funcţional (celule granuloase refractare şi celule tecale hiperactive) corespunde celui histologic (granuloasa incomplet dezvoltată şi teaca luteinizată şi hiperplaziată).

Dacă celulele granuloase ale foliculilor mici din ovarul polichistic produc cantităţi mici de estradiol, această producţie creşte foarte mult sub influenţa FSH sau IGF-I, mai ales dacă acestea acţionează sinergic. Acest aspect se explică prin blocarea răspunsului la FSH, şi nu printr-un defect enzimatic intrinsec al sintezei steroidiene (383).

Anovulaţia din ovarul polichistic fiind un fenomen funcţional, ocazional pot avea loc şi ovulaţii (383).

Pe plan terapeutic, succesul tratamentului va depinde de modificarea raportului FSH/androgeni, fie prin creşterea FSH în urma stimulării cu clomifen, fie scăzând producţia de androgeni prin rezecţie parţială de ovar sau electrocauterizarea suprafeţei ovarului. Prin aceasta, se reactivează aromatizarea şi se reface domi-nanţa estrogenică.

Pe plan fiziopatologic, nu există elemente fiziopatologice specifice în ovarul polichistic. Modificările se datoresc unor efecte funcţionale care au drept consecinţe creşterea secreţiei de androgeni, iar cheia înţelegerii problemei clinice este aprecierea locului unde acţionează factorul care a întrerupt funcţionarea ciclică a ovarului (383). Aşadar, în prezent, se consideră că principalii factori care intervin în patogenia SOP sunt creşterea amplitudinii şi frecvenţei pulsatile a LH, alături de scăderea concentraţiei SHBG. În patogenia SOP, intervin însă şi alţi factori. Astfel, asocierea între ovarul polichistic, obezitate, rezistenţă crescută la insulină, hiperinsulinemie şi hiperandrogenemie este astăzi bine cunoscut.

Toţi aceşti factori sunt elemente constitutive ale sindromului metabolic (SM) în sindromul ovarelor polichistice (SOP). Date recente din literatura de specialitate au conturat noţiunea de sindrom metabolic în SOP. Unii autori consideră sindromul metabolic (SM) o componentă a SOP, ambele entităţi având insulino-rezistenţa ca principal mecanism fiziopatologic. Iată de ce Grupul European pentru studiul rezistenţei la insulină (EGIR) preferă termenul de rezistenţă la insulină şi nu de SM, OMS considerând rezistenţa la insulină ca o condiţie *sine qua non* pentru existenţa sindromului metabolic (259).

Definiţia cea mai larg acceptată a SM este cea propusă de Fundaţia Internaţională a Diabetului în anul 2005, care stipulează că pentru definirea sindromului sunt necesare trei dintre următoarele cinci anomalii:

– o circumferinţă a taliei peste 88 cm la femei şi 102 cm la bărbaţi (obezitatea fiind criteriu obligatoriu);
– trigliceride crescute (peste 150 mg/dl);
– HDL colesterol scăzut (< 50 mg/dl);
– tensiunea arterială crescută peste 130/85 mmHg;
– creşterea glicemiei serice *à jeun* (peste 120 mg/dl, inclusiv diabet zaharat).

Prezenţa sindromului metabolic şi a sindromului ovarelor polichistice este de aproximativ 43-47%, de două ori mai mare decât în populaţia generală. Rezistenţa la insulină, respectiv hiperinsulinemia, dislipidemia aterogenă, obezitatea, hipertensiunea arterială, riscul crescut pentru diabet şi bolile cardiovasculare (favorizate de inflamaţia sistemică dovedită de creşterea nivelului proteinei C reactive şi a citokinelor proinflamatorii ca IL-6 sau TNF), sunt tot atâtea tulburări metabolice prezente în SOP. Dintre acestea, cele mai frecvente componente ale

Scanned with OKEN Scanner

sindroamelor metabolice în SOP sunt creşterea indexului de masă corporală şi scăderea HDL-colesterolului (132; 260; 412).

Obezitatea este considerată o manifestare comună a SOP, dar este prezentă doar în 50% din cazuri. Obezitatea, în special cea de tip android, determină rezistenţa la insulină cu hiperinsulinism şi o scădere a GH şi SHBG, ca şi creşterea concentraţiei de testosteron liber şi estradiol, care vor antrena, la rândul lor, atrofie foliculară şi anovulaţie. O consecinţă a rezistenţei la insulină la nivelul celulelor grase din ţesutul adipos alb este alterarea secreţiei de leptină, peptid care controlează centrul saţietăţii din hipotalamus şi care inhibă sinteza şi eliberarea GnRH. Obezitatea asociată SOP implică şi o tulburare a axei leptină – neuropeptid Y la nivel hipotala-mic prin afectarea centrului saţietăţii, continuând aportul alimentar prin senzaţia de foame persistentă (191).

Un alt neuropeptid, galanina, precum şi unele proteine ca adiponectina sau grelina, sunt implicate, de asemenea, în lanţul fiziopatologic al sindromului metabolic, al sensibilităţii la insulină, al insulinorezistenţei. Dintre acestea, adiponectina este un veritabil factor de protecţie împotriva diabetului, HTA, inflamaţiei şi bolilor cardiovasculare. Scăderea concentraţiei acesteia creşte riscul bolilor cardiovasculare, adiponectina fiind considerată de Matsuzawa (Osaka, Japonia), un veritabil „pompier" al peretelui vascular, pe care-l protejează împotriva factorilor agresivi ai inflamaţiei (260; 412).

În acelaşi timp, femeile cu SOP prezintă rezistenţă periferică la insulină, intoleranţă la glucoză şi hiperinsulinism, chiar şi independent de obezitate (120). Rezistenţa la insulină în SOP este extrasplanhnică, rar afectează ficatul, nivelul glicemiei „à jeun" este normal şi se datorează unui defect postreceptor. Pe de altă parte, tehnicile de măsurare a rezistenţei la insulină au arătat că femeile cu hiperandrogenemie şi hiperinsulinemie au o rezistenţă periferică crescută la insulină şi totodată o scădere a clearance-ului insulinei, datorită diminuării extracţiei hepatice a insulinei, unul din mecanismele rezistenţei la insulină, alături de rezistenţa ţesuturilor ţintă periferice şi sensibilitatea pancreatică ridicată (383).

Pe de altă parte, studii recente arată că hiperinsulinemia, alături de obezitate, pot induce hiperandrogenia.

În multe studii experimentale, s-a dovedit că hiperinsulinemia este factorul primar, în special în situaţiile în care punerea în repaus a ovarelor cu agonişti GnRH nu modifică hiperinsulinemia sau rezistenţa la insulină. Aceasta este cea mai bună dovadă că disfuncţiile legate de insulină preced creşterea androgenilor. Există o corelaţie strânsă între gradul hiperinsulinemiei şi cel al hiperandrogenis-mului. La concentraţii ridicate, insulina se cuplează cu receptori IGF-I, care sunt similari ca structură cu receptorii insulinici. Din această cauză, când receptorii insulinei sunt blocaţi sau deficitari ca număr, insulina se va cupla cu receptorii IGF-I. Cunoscând acţiunea IGF-I de stimulare a secreţiei de androgeni de către celulele tecale sub influenţa LH, activarea receptorilor IGF-I de către insulină va duce la creşterea secreţiei de androgeni a tecii interne. După Speroff, pe lângă acest mecanism, există încă două mecanisme prin care hiperinsulinemia induce hiperandrogenia: inhibarea sintezei hepatice a SHBG (*steroid hormone binding globulin*) şi a proteinei care leagă factorul de creştere insulin-like (IGFBPT). Ereditatea a fost, de asemenea, evocată în determinismul SOP, existând un grup de paciente la care se pare că aceste fenomene se transmit genetic dominant prin cromozomul X.

Scanned with OKEN Scanner

Şi glanda suprarenală este implicată în patogenia SOP, niveluri ridicate de DHAS fiind aproape în exclusivitate produsul suprarenalei. La pacientele cu SOP, androgenii andrenali au valori ridicate, acest exces determinând formarea extraglandulară de estrogeni, ceea ce creşte sensibilitatea hipofizară la GnRH. Valorile SHBG în SOP sunt scăzute, fapt care antrenează o disponibilitate crescută a testosteronului liber pentru ţesuturile ţintă. La 50% din femeile cu SOP se constată o hiperandrogenie combinată adrenală (DHA, DHAS) şi ovariană (testosteron, androstendion, 17-OH progesteron).

În SOP s-a constatat, de asemenea, şi o activitate crescută a enzimelor adrenogenoformatoare, ca P-450 17 C (120).

Epifiza ar interveni şi ea în patogenia SOP, melatonina având implicaţii în producerea de androgeni adrenali, ceea ce presupune o creştere a concentraţiei serice a acestui hormon pe parcursul bioritmului circadian (120).

Hiperprolactinemia este implicată, de asemenea, în patogenia SOP, fiind prezentă în 30% din cazurile cu ovar polichistic. Unii autori au adus şi argumente în favoarea unui deficit dopaminergic central în patogenia bolii de bază, care răspunde la administrarea de bromocriptină (82).

Sistemul opioid endogen intervine şi în patogenia SOP, mecanismul exact prin care acest sistem intervine nefiind însă pe deplin elucidat. La fel, efectele opioidelor asupra axei gonadotrope sunt subiect de controverse. Astfel, dacă inhibarea tonusului în SOP de către trexone scade sensibilitatea hipofizară la GnRH şi nivelul plasmatic al LH, administrarea de Nalaxone, un agent blocant al valorilor selective ale opioidelor, creşte secreţia de GnRH şi valorile plasmatice ale LH. După alţi autori, secreţia hipofizară de β endorfine ar fi normală la femeile cu SOP, dar pancreasul ar putea fi o sursă importantă de β endorfine.

În sfârşit, nu trebuie neglijat nici rolul sistemului nervos central în determinismul SOP, Netter descriind degenerarea chistică a ovarelor după traume psihice (120).

Recent, în patogenia SOP, se incriminează şi apoptoza crescută a ovocitelor şi a celulelor granuloase, ceea ce determină o rată scăzută a ovulaţiei şi exacerbarea hiperandrogenemiei, androgenii nefiind convertiţi în estrogeni.

Consecinţele clinice ale anovulaţiei cronice. Caracteristica cea mai importantă în SOP este anovulaţia, care se asociază cu amenoreea în 50% din cazuri şi cu sângerări uterine disfuncţionale în 30% din cazuri. Aproximativ 70% din femeile cu SOP prezintă hirsutism, alopecia şi acneea fiind consecinţele hiperandrogenemiei. Cât priveşte obezitatea, în mod clasic este considerată o trăsătură importantă a acestui sindrom. Valorile crescute ale LH şi cele scăzute ale FSH reprezintă un element de diagnostic, dar 20–40% din femeile cu SOP nu prezintă creşteri de LH cu modificarea consecutivă a raportului LH/FSH. Iată de ce, Speroff şi colab. nu mai practică dozarea de rutină a FSH şi LH, diagnosticul putând fi realizat pe baza aspectelor clinice.

Profilul hormonal în SOP poate avea consecinţe clinice severe, de la amenoree cu infertilitate, sângerări uterine şi hirsutism, până la creşterea riscului cancerului endometrial şi probabil şi de sân, studiile despre riscul cancerului de sân fiind însă neconcludente. Iată de ce, la pacientele cu anovulaţie cronică de lungă durată, biopsia de endometru poate fi o precauţie utilă (383). Pe termen lung, femeile cu SOP prezintă şi riscul obezităţii de tip android, hiperinsulinemiei şi bolilor cardiovasculare. Profilul lipoproteic al femeilor cu SOP şi hiperandrogenie este similar cu cel masculin.

Scanned with OKEN Scanner

Deşi profilul hiperandrogenic asociat SOP şi anovulaţiei oferă o protecţie împotriva osteoporozei, trebuie luat însă în considerare riscul cardiovascular. Un factor major implicat în realizarea profilului lipoproteic al femeilor cu SOP este hiperinsulinemia, impunând controlul greutăţii corporale. Femeile supraponderale, hiperandrogenice şi hiperinsulinemice, vor fi avertizate asupra riscului unui diabet zaharat, raportul glucoză-insulină mai mic de 3 definind hiperinsulinemia.

Hiperinsulinemia contribuie la creşterea riscului bolilor cardiovasculare, atât direct, prin acţiunea aterogenă, dar şi indirect, prin profilul lipoproteic. Rezistenţa la insulină constituie un factor mai important decât androgenii în realizarea profilului lipoproteic la femeile obeze cu anovulaţie. Mai mult, stimularea de către insulină a IGF-I poate produce modificări similare cu cele din acromegalie, iar hiperinsulinemia constituie un factor de risc pentru cancerul de endometru prin stimularea activităţii IGF-I în endometru.

În mod obişnuit însă, pacientele se prezintă la medic pentru anovulaţie şi menstruaţii neregulate, sau pentru amenoree urmată de perioade de hemoragii prelungite. După Speroff şi colab., în absenţa hirsutismului, dozarea androgenilor nu este necesară, iar investigarea anovulaţiei este inutilă, mai ales la femeile cu menstruaţii neregulate intercalate de perioade de amenoree.

Tratament. Dacă femeia îşi doreşte o sarcină, se va proceda la stimularea ovariană, la inducerea medicamentoasă a ovulaţiei, folosind fie clomifen, fie Humegon şi, mai nou, produsul Puregon sau analogi de GnRH, protocoalele fiind numeroase. Pornind de la faptul că există dovezi certe că insulinorezistenţa este principalul factor etiologic al infertilităţii din SOP, s-a preconizat administrarea de medicamente insulinorezistente, ca metforminul. Administrarea metforminului a condus la ameliorarea insulinorezistenţei, a tulburărilor de ciclu menstrual şi a fertilităţii în sensul inducerii ovulaţiei în aproximativ 75% din cazuri şi la creşterea eficienţei tratamentului (138). Având în vedere însă riscul sarcinii multiple după inducţia ovulaţiei, unii autori preferă metodele chirurgicale în tratamentul infertilităţii (191).

Tehnica clasică de rezecţie cuneiformă a ovarelor a fost astăzi abandonată, având în vedere incidenţa crescută a aderenţelor postoperatorii. Astăzi se preferă tehnicile chirurgicale laparoscopice, mai economicoase şi cu o rată a complicaţiilor postoperatorii mult mai mică, faţă de chirurgia clasică. Astfel, se recurge la o gamă largă de tehnici laparoscopice, de la biopsia ovariană cu îndepărtarea a 0,5–1 mm de ţesut, până la electrocauterizare folosind coagularea unipolară sau puncţionarea suprafeţei ovariene cu laser (140).

Cele mai bune rezultate se obţin la femeile slabe, cu rezistenţă la inducerea ovulaţiei cu clomifen şi valori crescute de LH. Contraindicaţiile chirurgiei laparoscopice sunt obezitatea (un index al greutăţii corporale peste 30 kg/m^2 şi infertilitatea prin alte cauze decât anovulaţia – Jacobs).

După apariţia sarcinii, pacientele cu SOP prezintă un risc crescut de avort spontan, datorită nivelului crescut de LH, care determină o dezvoltare anormală a ovocitului.

Din acest considerent, înaintea inducerii ovulaţiei se va recurge la un tratament supresiv sau se va recurge la tehnicile chirurgiei laparoscopice, rezultatul fiind scăderea valorilor LH (Jacobs). Dacă pacientele nu-şi doresc o sarcină şi nu prezintă hirsutism, dar au anovulaţie sau sângerări neregulate, tratamentul va urmări consecinţele profilului hormonal din SOP asupra endometrului şi sânului. În acest scop, se va administra un progestativ ca Duphostone sau un progesteron natural

Scanned with OKEN Scanner

micronizat ca Utrogestanul. De asemenea, se poate administra şi Lutenyl, 21 zile/lună, 1 tb/zi, din a 10-a zi a ciclului menstrual. La femeile tinere, când contracepţia hormonală este necesară, folosirea contraceptivelor microdozate este mai indicată. Pe lângă efectul contraceptiv, în favoarea tratamentului supresiv continuu există un argument în plus: profilul lipoproteic de tip masculin al femeilor cu hiperandrogenie, tratamentul lunar cu progestative având efecte nesemnificative asupra producţiei de androgeni a ovarelor polichistice (383).

În sfârşit, la femeile supraponderale, hiperandrogenice şi hiperinsulinice, singurul tratament cu adevărat eficient este scăderea în greutate (383).

În concluzie, în SOP există încă multe aspecte necunoscute şi controversate, ceea ce impune conjugarea eforturilor clinicienilor şi cercetătorilor în vederea elucidării lor.

Hirsutismul

Hirsutismul este definit ca o creştere exagerată a pilozităţii pe suprafeţe corporale specifice sexului masculin, ca rezultat al acţiunii androgenilor la nivelul tegumentului.

Hirsutismul trebuie diferenţiat de hipertricoză, o creştere generalizată şi rapidă a părului, care este totodată mai lung decât în mod normal, dar fără a creşte în diametru şi fără a prezenta o distribuţie masculină, ca în hirsutism. Hipertricoza este probabil indusă de factori genetici, fiind sub control hormonal sau sub controlul unor medicamente, spre deosebire de controlul androgenic din hirsutism.

• **Virilismul** reprezintă o expresie patologică extremă a hiperandrogenismului, care asociază caracteristicile hirsutismului de defeminizare completă: hipertrofia clitorisului, îngroşarea vocii, creşterea masei musculare, alopecia de diferite grade.

Distribuţia de tip masculin a părului la o fată sau o femeie nu reprezintă doar o problemă de estetică, o afecţiune „cosmetică" ci şi o sursă de traume emoţionale, de perturbări psihice, de anxietate, atât pentru pacientă, cât şi pentru familia acesteia. Hirsutismul a fost şi este privit ca o lipsă evidentă de feminitate. Iată de ce, atenţia femeilor privind aspectul fizic a constituit şi constituie o preocupare remarcabilă încă din antichitate. De exemplu, în mormintele egiptene s-au descoperit ustensile abrazive folosite de femei pentru rezolvarea hirsutismului şi există informaţii după care chiar regina Cleopatra a avut probleme cu părul în exces (329).

Pilozitatea este influenţată de numeroşi stimuli hormonali, în special de hormonii androgeni, care iniţiază creşterea, îngroşarea şi pigmentarea părului. Estrogenii au o acţiune opusă androgenilor, întârziind creşterea şi producând peri fini, mai puţini pigmentaţi şi cu o viteză scăzută de creştere, în timp ce progesteronul are efecte minime asupra foliculului pilos (383). Afecţiunile endocrine pot influenţa, de asemenea, creşterea părului. Astfel, în hipopituitarism se produce o reducere importantă a creşterii părului, iar acromegalia se asociază cu hirsutism în 10–15% din cazuri.

Deşi influenţa hormonilor tiroidieni asupra foliculului pilos nu este clarificată, în hipotiroidism se poate observa, uneori, reducerea părului pubian, axilar şi de la nivelul sprâncenelor (383). Fără îndoială, hirsutismul este rezultatul acţiunii androgenilor la nivelul tegumentelor. Acest lucru se datorează producerii excesive a androgenilor de origine ovariană sau suprarenaliană. Cei mai importanţi androgeni sunt:

testosteronul, dehidrotestosteronul, androstendionul, dehidroepiandrosteronul (DHA), dehidroepiandrosteronul sulfat (DHAS).

Rata de sinteză a testosteronului la femeia normală este de 1,2–1,3 mg/zi. 25% din testosteronul circulant la femeia normală este produs direct de ovar, 25% provine din suprarenale, în timp ce 50% se realizează din conversia în periferie a androstendionului. DHAS se sintetizează aproape exclusiv în suprarenale ca şi 90% din DHA. La nivelul organelor ţintă, pentru acţiunea androgenilor (piele, foliculul pilos), 5 α reductaza converteşte testosteronul la o formă mai activă, 5 α hidrotestosteronul (DHT). Activitatea 5 α reductazei este stimulată de factorul de creştere insulin-like, IGF-I.

Creşterea activităţii IGF-I la femeile cu anovulaţie, insulinorezistenţă şi hiperinsulinemie, poate induce hirsutismul la aceste paciente hiperandrogenice. Atât testosteronul, cât şi DHT interacţionează cu receptorii de androgeni şi vor promova răspunsul celular. DHT însă are o afinitate mai mare faţă de receptor şi din această cauză este mai activ, mai puternic decât testosteronul (343).

În faţa unui caz de hirsutism, prima etapă este decelarea unei posibile dereglări endocrine, pornind de la concepţia că foliculul pilos trebuie privit ca un organ ţintă al androgenilor.

Cu toate acestea, cele mai multe femei cu hirsutism nu au manifestări evidente de afectare endocrină, caracterele sexuale secundare (configuraţia corpului, dezvoltarea sânilor, masa musculară, depozitele de grăsime) fiind normale. Ciclurile menstruale pot fi regulate şi ovulatorii, iar fertilitatea nu este interesată. La femeile fără patologie endocrină, cauzele care sunt răspunzătoare de creşterea în exces a părului includ: sensibilitatea crescută a foliculului pilos la acţiunea androgenilor, distribuţia anormală a androgenilor circulanţi şi unele medicamente (343).

Cu excepţia efectelor directe de la nivelul locului de producere, androgenii nu au efect biologic, deoarece sunt transportaţi rapid de plasmă la ţesuturile ţintă. În plasmă, cei mai mulţi androgeni sunt legaţi de una dintre cele două proteine – albumina sau globulina – de legare a sexhormonilor (SHBG). Albumina are o afinitate scăzută pentru testosteron, în timp ce SHBG are o afinitate crescută. Doar 1–2% din testosteronul circulant măsurabil este liber, restul fiind legat de proteine.

SHBG este sintetizată de ficat, iar nivelul său este controlat de echilibrul dintre estrogeni şi androgeni, hormoni tiroidieni şi funcţia hepatică. Disfuncţiile în producerea SHBG pot altera concentraţia testosteronului liber din plasmă şi determină manifestări clinice ale excesului de androgeni, fără să se evidenţieze modificări ale testosteronului total.

După M. Rivlin, femeile cu hirsutism se pot clasifica în trei mari grupe:

1. femeile cu exces patologic de androgeni, asociat cu tumori ovariene şi de suprarenale, hiperplazie suprarenală congenitală (CAH), sindrom Cushing;

2. femei cu exces nepatologic de androgeni, ca în multe forme ale sindromului de ovare polichistice virilizante;

3. femei cu hirsutism idiopatic sau neexplicabil, în care pacientele nu prezintă anormalităţi detectabile hormonale, dar au exces de pilozitate.

Următorul pas în managementul femeilor cu hirsutism este eliminarea unei cauze patologice în producerea de androgeni în exces.

• **Tumorile suprarenaliene** sunt rare, iar dacă sunt maligne, au o incidenţă foarte mică, doar doi la un milion de oameni pe an (343). Deşi pot apărea la orice

vârstă, vârsta medie de apariţie este de 34 de ani. Din carcinoamele de suprarenală, doar 10–25% sunt asociate cu manifestări patologice, endocrine şi din acestea, 2,5% prezintă virilizare, iar restul au semne de sindrom Cushing. Explorările imagistice pot fi de un real folos pentru diagnosticul pozitiv al acestor tumori.

• **Tumorile ovariene virilizante,** ca şi tumorile suprarenale, sunt rare, reprezentând sub 1% din tumorile ovariene.

În diagnosticul tumorilor ovariene androgenosecretante, explorarea pelvisului are o importanţă deosebită, 80% din paciente având mase anexiale palpabile. La cele mai multe femei cu tumori ovariene androgenosecretante, nivelul testosteronului depăşeşte 2mg/ml. Există şi un grup mai mic de paciente la care examenul clinic nu decelează o masă anexială, dar aceasta se poate evidenţia ecografic.

Tumorile ovariene androgenosecretante se prezintă sub o multitudine de aspecte histologice. Cele mai frecvente tumori stromale gonadale sunt tecomul şi fibrotecomul, care, de obicei, sunt unilaterale şi benigne. O altă tumoră stromală benignă este androblastomul (ginandroblastom, arenoblastom), tumoră benignă, dar care se poate asocia cu sindromul Peutz-Jeghers sau cistadenomul mucinos. Cât priveşte tumorile celulelor Sertoli, la femeie nu produc virilizare, dar tumorile celulelor Sertoli-Leydig se asociază cu exces androgenic (Rivlin). Altă cauză a excesului patologic de androgeni este hiperplazia congenitală de suprarenală (CAH). Se cunosc trei defecte enzimatice moştenite, care determină o scădere a biosintezei de cortizol şi, implicit, creşterea eliberării de ACTH. Cel mai frecvent este deficitul de 21-hidroxilază (formă cu pierdere de sare), următoarea ca frecvenţă este deficitul de 11-β-hidroxilază, forma hipertensivă, care, de obicei, se diagnostichează la o vârstă tânără şi cea mai rară formă este deficitul de 3 β-dehidrogenază.

Sursa de androgeni în exces în toate aceste forme de CAH este hipersecreţia de androgeni suprarenalieni, datorită excesului de ACTH hipofizar.

Diagnosticul se confirmă prin detectarea creşterii patologice a precursorilor hormonului steroid, care, în mod normal, este convertit de enzima respectivă. Dintre toate aceste forme de CAH, prin frecvenţa şi prin implicaţiile sale asupra produsului de concepţie, cel mai important este deficitul în 21-hidroxilază. Cuplurile aflate în această situaţie necesită sfatul genetic pentru diagnosticul prenatal şi, eventual, tratamentul formei congenitale a bolii, precum şi pentru evaluarea unui copil aparent asimptomatic. Aceasta se impune, deoarece necunoaşterea codului genetic patern face imposibilă evaluarea riscului (383).

• **Sindromul Cushing** reprezintă o boală sistemică ce asociază, la o mare varietate de anomalii clinice şi metabolice, un exces de androgeni. Sindromul apare datorită producerii în exces de glucocorticoizi şi androgeni de către suprarenale.

După M. Rivlin, cauzele hipercorticismului endogen sunt:

– exces de ACTH datorat bolilor hipotalamice sau hipofizare (boala Cushing);
– hipercorticism autonom prin neoplasm de suprarenală;
– ACTH ectopic datorită unor tumori (sindrom de ACTH ectopic), cele mai importante surse ACTH secretante fiind în torace sau abdomen.

Manifestările specifice în sindromul Cushing sunt:

– obezitate centrală, striuri pigmentate, astenie musculară, echimoze, hipopotasemie.

Scanned with OKEN Scanner

Mijloacele de diagnostic ale sindromului Cushing includ:
– testul de supresie nocturnă cu 1 mg dexametazonă, metodă de screening;
– determinarea cortizolului urinar liber;
– testul de supresie cu doze mici şi mari de dexametazonă;
– determinarea ACTH plasmatic (343).

În sfârşit, trebuie notate şi cauzele mai rare de hirsutism: utilizarea unor medicamente stimulatoare ale creşterii părului (metiltestosteron, agenţi anabolizanţi ca Nilevarul sau Anavarul, fenitoina, diazoxidul, sarcina, prin prezenţa unui luteom, care nu este o tumoră veritabilă, ci o reacţie exagerată a stromei ovariene la HCG etc.).

Diagnostic pozitiv. Pentru diagnosticul pozitiv al hirsutismului, anamneza are o mare valoare, trebuind notate, în primul rând, momentul apariţiei hirsutismului şi caracterul iregularităţilor menstruale, important fiind de stabilit dacă acestea sunt recente. Astfel, la femeile cu hirsutism idiopatic sau cu sindromul ovarelor polichistice, instalarea hirsutismului şi iregularităţilor menstruale se produce concomitent cu menarha. La femeile cu tumori ovariene şi suprarenale, instalarea hirsutismului şi iregularităţile menstruale sunt recente.

Tipică pentru o tumoră androgenosecretantă este masculinizarea rapidă, în timp ce hirsutismul asociat anovulaţiei se dezvoltă în general lent, în câţiva ani.

Examenul fizic trebuie să stabilească localizarea şi extensia părului pe faţă, gât, piept, trunchi, abdomen superior, inferior, perineu. Se va face şi inspecţia clitorisului, hipertrofia clitoridiană fiind un martor al hiperandrogenemiei.

Măsurarea tensiunii arteriale şi examenul genital, în scopul decelării unor eventuale mase anexiale, sunt obligatorii.

Investigaţiile paraclinice, utile pentru stabilirea diagnosticului, includ:

– determinarea androgenilor serici, la femeile cu manifestări clinice de hirsutism şi tulburări ale ciclului menstrual, infertilitate şi anovulaţie, şi la cele cu mase anexiale decelate la examenul genital. Un diagnostic corect presupune determinarea şi interpretarea valorilor androgenilor, măsurarea testosteronului seric şi a DHTA-S fiind necesare. Testosteronul se determină pentru a pune în evidenţă o tumoră ovariană androgenosecretantă, iar determinarea DHTA-S este utilă în diagnosticul unei tumori suprarenaliene androgenosecretante, peste 90% din DHTA-S circulant fiind produs de aceste glande. O valoare mai mare de 800 μg/ml sugerează un neoplasm de suprarenală (343);

– evaluarea secreţiei de insulină: hiperandrogenismul şi hiperinsulinemia sunt frecvent asociate. La multe paciente, o dereglare a activităţii insulinei precede creşterea androgenilor.

Din acest considerent, se recomandă tratarea hiperinsulinemiei la toate pacientele cu obezitate androidă, ca şi la cele cu cicluri anovulatorii, aproximativ 70% din femeile cu anovulaţie dezvoltând hirsutism (343).

Din păcate, protocolul clinic pentru interpretarea insulinemiei şi a testului de toleranţă la glucoză nu este clar stabilit.

Oricum, raportul dintre fixarea glucozei şi a insulinei mai mic de 3 poate semnala pacientele cu hiperinsulinemie.

– dozarea prolactinei, deoarece nivelurile testosteronului liber asociate cu scăderea SHBG apar frecvent la femeile cu hiperprolactinemie. Niveluri crescute de

Scanned with OKEN Scanner

DHAS şi 17-cetosteroizi se asociază, de asemenea cu hiperprolactinemie, aceste niveluri revenind la normal după supresia prolactinei, cu agonişti dopaminergici;

– investigaţii imagistice, utile în diagnosticul tumorilor ovariene şi suprarenaliene androgenosecretante.

Tratament. Tratamentul unui exces patologic de androgeni va fi orientat către corectarea cauzelor acestuia, şi va avea în vedere obiective pe termen scurt sau lung pentru fiecare pacient. În general, tratamentul combinat farmacologic şi cosmetic este cel mai eficient.

Mijloace farmacologice. Deoarece aproape toate pacientele cu hirsutism prezintă secreţie excesivă de androgeni şi anovulaţie persistentă, tratamentul se va adresa acestor două situaţii.

La pacientele care doresc o sarcină, se procedează la inducerea ovulaţiei după unul dintre numeroasele protocoale folosite în acest scop.

La pacientele care nu doresc o sarcină steroidogeneza poate fi suprimată, utilizând acţiunea inhibitorie a progestativelor conţinute în contraceptivele orale asupra LH. Într-adevăr, secreţia de androgeni la femeile cu hirsutism este un proces dependent de LH, iar scăderea steroidogenezei ovariene depinde de scăderea LH.

În plus, pe lângă acţiunea inhibatorie a progestativelor asupra LH, un alt beneficiu este creşterea nivelelor de SHBG, indusă de componenta estrogenică a contraceptivelor orale.

Creşterea SHBG determină creşterea capacităţii de legare a androgenilor cu scăderea testosteronului liber. Progestativele contraceptivelor orale inhibă şi activitatea 5 α reductazei în piele, contribuind, astfel, la efectul clinic al contraceptivelor în hirsutism (383).

Contraceptivele orale microdozate, pe lângă hirsutism, sunt eficace şi în tratamentul acneei, ca şi contraceptivele multifazice, de altfel. Efectul lor clinic este similar preparatelor microdozate care conţin levonorgestrol, anterior considerat că la doze mari ar determina acnee. Contraceptivele cu desogestrel, gestoden sau norgestimat determină o creştere importantă a SHBG şi scad testosteronul liber, şi, prin aceasta, sunt foarte eficiente în tratamentul hirsutismului şi acneei.

Deoarece s-a semnalat o creştere a incidenţei trombembolismului în cazul unora dintre acestea, în special în Marea Britanie, nejustificat însă, urmează ca în studii clinice pe loturi mai mari, să se verifice acest lucru. De altfel, pacientele cu hipercolesterolemie şi cu risc de hipercoagulabilitate nu sunt candidate la tratamentul cu contraceptive orale.

De notat că în SUA şi Marea Britanie, drogurile pentru hiperandrogenie, cu excepţia estroprogestativelor nu sunt aprobate (329). La pacientele la care contraceptivele orale sunt contraindicate sau nedorite, se obţin rezultate favorabile folosind medroxiprogesteron acetat, fie 150 mg i.m. la 3 luni, fie 30 mg/zi per os. Prin folosirea medroxiprogesteronului însă, supresia gonadotrofinelor este mai slabă şi secreţia de testosteron scade mai puţin decât în cazul contraceptivelor orale.

Deoarece hirsutismul răspunde lent la tratament, având în vedere ciclul de creştere a părului, pacienta va fi prevenită că tratamentul de supresie hormonală va fi necesar cel puţin şase luni înainte de a observa efectele de diminuare a creşterii pilozităţii.

Scanned with OKEN Scanner

În cazurile severe de hiperandrogenism ovarian, se poate recurge la administrarea de analogi GnRH, dar doza trebuie să fie suficient de mare, necesitând monitorizarea tratamentului, şi, totodată, costul tratamentului este ridicat.

La pacientele rezistente la tratament, când este imposibil de determinat exact etiologia sau blocarea sursei secretorii de androgeni, iar caracteristicile sunt severe, se poate folosi o metodă alternativă de tratament, bazată pe medicamente antiandrogene.

Metode alternative de tratament. Spironolactona este un diuretic antialdosteronic, similar prin structură cu testosteronul, având multipe acţiuni: inhibă biosinteza androgenilor ovarieni şi suprarenalieni, are acţiune competitivă pentru receptorii androgenici la nivelul foliculului pilos şi inhibă direct activitatea 5 α reductazei.

Unul din avantajele spironolactonei este că poate fi folosită prin contraceptive orale, şi, de aceea, este preferată la femeile la care contraceptivele orale sunt contraindicate. Cel mai bun efect se obţine la o doză de 200 mg/zi, iar după un timp se poate încerca reducerea dozei până la o doză de întreţinere de 25–50mg/zi. Şi în acest caz, răspunsul este lent, efectul maxim apărând după şase luni de tratament.

Ca efecte adverse, se notează, rar, o toxicitate hepatică şi o hiperkaliemie. Totodată, inhibând secreţia androgenică, poate apărea ovulaţia. Deoarece nu se cunoaşte impactul spironolactonei asupra fătului (este posibilă feminizarea unui făt de sex masculin) este necesară contracepţia. De altfel, prin folosirea spironolactonei asociate la contraceptivele orale, se obţin rezultate mult mai bune în tratamentul hirsutismului, reglându-se şi ciclul menstrual. În această situaţie este necesară doar o doză de 100 mg/zi spironolactonă asociată la pilula contraceptivă.

De notat că recent a apărut o nouă spironolactonă sub formă de cremă (2–5% spironolactonă), foarte eficace în tratamentul acneei şi fără efecte secundare.

Cyproteronul acetat (CPA) este un medicament progestativ derivat din 17-OH-progesteron, sintetizat în anul 1961, de către Wiechert. Activitatea sa antiandrogenică a fost clarificată în anul 1967 şi în prezent, este cel mai utilizat antiandrogen în practica medicală (329). Acţiunea CPA este dublă, inhibând secreţia gonadotrofinelor şi blocând activitatea androgenilor prin legarea acestora de receptorii androgenici (383).

CPA se foloseşte, fie incorporat în contraceptivul oral „Diane" (2 mg cyproteron acetat şi 50 mg etinilestradiol), după metoda folosirii anticoncepţionalelor, fie ca atare, în regim secvenţial, între a 5-a – a 14-a zi a ciclului menstrual, în doza de 50–100 mg/zi, în combinaţie cu terapie ciclică estrogenică sau chiar transdermică. Efectele favorabile în hirsutismul facial au fost observate după a treia lună de tratament, iar reacţiile adverse mai frecvente sunt fatigabilitatea, scăderea libidoului, edemele.

Flutamida este un antiandrogen nesteroidian care inhibă direct creşterea părului, blocând acţiunea androgenilor la nivelul receptorilor. Doza uzuală este de 250 mg x 2/zi, dar poate fi eficace şi în doză mai mică, 125 mg x 2/zi, efectele secundare fiind nesemnificative (cefalee, dureri abdominale sau uscăciunea pielii, rareori). Se poate utiliza fie singură, fie în asociaţie cu contraceptivele orale, în această situaţie reducând pilozitatea într-o manieră efectivă. Iată de ce Pucci şi Petraglia (1997) consideră că,

Scanned with OKEN Scanner

în prezent, flutamida, dacă este prescrisă cu atenţie, poate reprezenta cea mai bună soluţie pentru tratamentul acneei şi hirsutismului, în locul spironolactonei sau CPA.

Alţi agenţi terapeutici. Cimetidina a fost folosită în tratamentul hirsutismului, dar are cea mai redusă capacitate de blocare a receptorilor androgenici, având şi proasta reputaţie de a determina, ocazional, ginecomastia.

Ketoconazolul este un derivat de imidazol înrudit chimic cu miconazolul şi, prin aceasta, are acţiune antifungică. În plus, reduce sinteza steroizilor în ţesutul gonadal şi adrenal, blocând sinteza androgenilor fără inhibarea sistemului citocromic-P450. Folosit în doză de 450 mg/zi, determină numeroase reacţii adverse (creşterea nivelului seric al transaminazelor, dureri abdominale, scăderea libidoului) – ceea ce îi limitează folosirea în practica medicală.

Inhibitorii de 5 α-reductază. Când nivelurile androgenilor nu sunt ridicate şi, deşi etiologia este neclară (hirsutism idiopatic), este posibil de a demonstra o activitate androgenică periferică crescută, se pot folosi inhibitori de 5 α-reductază. Dintre inhibitorii de 5 α-reductază, cel mai testat şi folosit medicament este finasterida.

Doza eficace este de 1 mg/zi, doza uzuală fiind însă de 5 mg/zi. Studii recente asupra efectului finasteridei în hirsutismul idiopatic au demonstrat o acţiune favorabilă după 3 luni de tratament, fără reacţii adverse. Pentru a evita însă riscul unei sarcini şi feminizarea fătului de sex masculin, trebuie asociat un contraceptiv oral (329).

Supresia suprarenală. Supresia cu dexametazonă a secreţiei endogene de ACTH este folosită la pacientele cu deficit enzimatic suprarenal, doza folosită fiind de 0,5–1 mg/zi, administrată seara, la culcare (având în vedere bioritmul circadian al axului sistem nervos central – suprarenale cu peak-ul în timpul somnului).

Se poate folosi şi prednison, 5–10 mg/zi sau hidrocortizon, 15 mg/zi. Având în vedere numeroasele reacţii adverse (insomnie, creşteri în greutate, hipertensiune arterială), o alternativă terapeutică ar fi blocarea acţiunii androgenilor la perifierie cu un androgen pur de tipul flutamidei sau cu un medicament ca CPA, capabil să reducă secreţia de ACTH.

Blocarea hiperprolactinemiei. Unele paciente afectate de hiperprolactinemie pot dezvolta hirsutism şi acnee. Acest lucru rezultă ca urmare a hipersecreţiei androgenice neobişnuite a ovarelor şi suprarenalelor, ca răspuns la hiperprolactinemia asociată cu o activitate normală sau scăzută a 5 α-reductazei la nivelul pielii.

În aceste situaţii, un medicament dopaminergic, ca bromocriptina, poate fi util pentru a înlătura principala cauză etiopatogenică (329). Pe lângă aceste droguri, în tratamentul hirsutismului, medicina viitorului va beneficia şi de alte medicamente, ca analogii de somatostatină de lungă durată.

Într-adevăr, în anumite sindroame clinice, creşterea LH-ului se însoţeşte de hiperinsulinemie, cu efect sinergic pe secreţia ovariană androgenică. Analogii de somatostatină de lungă durată pot scădea amplitudinea peak-ului de LH, probabil prin diminuarea senzitivităţii gonadotrope a GnRH. Concentraţia serică a insulinei poate fi, de asemenea, diminuată, în final scăzând semnificativ şi secreţia ovariană androgenică (329).

În sfârşit, nu trebuie pierdută din vedere nici scăderea greutăţii la femeile cu hirsutism şi supraponderale, măsură deosebit de utilă şi eficace.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul chirurgical al hirsutismului. Rezecţia cuneiformă bilaterală a ovarelor a fost mult folosită în trecut, dar astăzi a fost abandonată, iar electrocauteri-zarea suprafeţei ovariene pe cale laparoscopică se utilizează în sindromul ovarelor polichistice, pentru a induce ovulaţia, când alte tratamente farmacologice au eşuat. Din păcate, deşi se constată scăderea secreţiei androgenice pentru testosteron şi androstendion, aceste valori cresc iarăşi după aproximativ o lună. Iată de ce, după Speroff şi colab., laparoscopia şi biopsia ovariană nu sunt indicate în evaluarea hirsutismului.

La femeile în vârstă, la care nu se pune problema fertilităţii, sau la cele la care tratamentul steroidian continuu este tot mai riscant, o dată cu înaintarea în vârstă, va trebui luată în consideraţie o soluţie chirurgicală. Un hirsutism persistent şi, în special, progresiv, este o indicaţie de histerectomie totală cu anexectomie bilaterală (383). Dar tratamentul cel mai eficient al hirsutismului este tratamentul combinat, farmacologic şi cosmetic. Mijloacele cosmetice cuprind rasul, depilarea, folosirea de creme depilatorii şi, în special, electroliza, descoperită de un oculist din St. Louis, dr. Charles E. Michael, la jumătatea secolului al XIX-lea (pentru repararea genelor). Această metodă presupune distrugerea matriţei părului prin curent electric, papila putând fi atinsă prin inserarea unui ac în foliculul pilos. Tehnologia avansată oferă însă noi arme pentru a distruge foliculul pilos, fără disconfort deosebit sau durere, şi probabil că în scurt timp, laserul va substitui acul electric (329).

În concluzie, cele mai multe paciente răspund bine la aceste tratamente, dar nu ating nivelul optim. Creşterea de noi fire de păr ar putea fi oprită, dar involuţia foliculilor piloşi existenţi este un proces lent şi din acest considerent medicului îi revine un rol esenţial în lămurirea pacientelor, tratamentul cerând mult timp şi răbdare.

Hiperprolactinemia

Prolactina este un hormon polipeptidic secretat de celulele lactotrope ale aripii laterale a hipofizei anterioare.

Secreţia acestui hormon este reglată, în principal, de un factor hipotalamic inhibitor, PIF (*prolactine inhibitor factor*), care ar fi, după unii autori, sinonim cu dopamina.

Dopamina este secretată la nivelul hipotalamusului şi transportată prin sistemul port hipofizar în hipofiza anterioară, unde se leagă de celulele lactogene şi inhibă secreţia prolactinei şi eliberarea ei în circulaţie. În absenţa dopaminei, este secretată prolactina. Un factor stimulator nu a fost identificat la om, deşi la unele specii animale, la păsări, s-a putut evidenţia o activitate stimulatoare de eliberare a prolactinei.

Deoarece structura acestuia nu a fost încă stabilită, iar funcţia sa nu a fost dovedită în fiziologia umană, este posibil ca TRH să fie un stimulator potenţial al secreţiei de prolactină. Într-adevăr, doze mici de TRH capabile de a produce o creştere a TSH pot determina creşterea nivelului prolactinei, aceasta fiind o dovadă a rolului fiziologic al TRH în controlul secreţiei de prolactină (383).

În perioada prepubertară, nivelurile de prolactină sunt reduse, între 2–12 mg/ml, ca la pubertate să se constate o creştere a valorilor acesteia, secundare creşterii producţiei de estrogeni.

La adulţi, limita inferioară normală a prolactinei este de 20–30 mg/ml, în funcţie de tehnica şi metoda de determinare din laboratoarele respective.

Scanned with OKEN Scanner

Ciclul secretor al prolactinei în 24 ore, bioritmul circadian, arată o creştere indusă de somn, care poate fi de 3–4 ori mai ridicată faţă de nivelul de bază.

De-a lungul ciclului menstrual, prolactina nu pare să varieze în mod semnificativ (343). În timpul sarcinii, nivelul prolactinei creşte progresiv, ajungând la valori de 20 de ori mai mari decât nivelul de bază. După naştere, nivelul revine la normal în aproximativ 6 săptămâni la femeile care nu alăptează şi la 6 luni la cele care alăptează.

La om, singura funcţie cunoscută a prolactinei este lactogeneza. Fără prolactină, sinteza proteinei primare, cazeina, nu se produce, ceea ce duce la imposibilitatea secreţiei lactate. Creşterea prolactinei este paralelă cu creşterea estrogenilor, începând din săptămâna 7–8 de sarcină. Mecanismul pare a fi determinat de blocarea estrogenică a PIF şi stimularea directă a genei reproducătoare de prolactină la nivelul hipofizei (383).

Nivelurile ridicate de prolactină inhibă secreţia pulsatilă de GnRH. Excesul de prolactină determină un feedback pozitiv scurt asupra dopaminei. Creşterea dopaminei reduce GnRH prin inhibarea funcţiei nucleului arcuat, mecanism care este mediat probabil de activitatea opioidă endogenică (383).

Mecanismul secreţiei de prolactină este influenţat de o mare varietate de factori fiziologici şi farmacologici.

Creşterea fiziologică a secreţiei de prolactină se produce în supt, perioada de somn, alimentaţie, stress, stimularea mamelonară.

Creşteri farmacologice ale secreţiei de prolactină sunt produse de steroizii sexuali, antidepresive, iar scăderea prolactinei se produce prin administrarea de agonişti de dopamină, ca bromocriptina (343).

Creşterea secreţiei de prolactină, hiperprolactinemia, este determinată, în primul rând, de afecţiuni ale axului hipotalamo-hipofizar. Hiperprolactinemia dată de pierderea controlului inhibitor este rară şi implică boli hipotalamice sau compresiunea tulpinii hipofizare.

Leziunile distructive includ tumori primare sau metastatice, boli infiltrative, infarctizarea, boala Parkinson, ablaţia chirurgicală sau iradierea. Aceste afecţiuni modifică, probabil, sinteza sau activitatea dopaminei în hipotalamus şi, prin aceasta, controlul inhibitor al prolactinei.

Compresiunea tulpinii hipofizare este determinată de tumori hipotalamice sau hipofizare, anevrism, chisturi hipofizare, sindromul de şa turcească goală.

O cauză comună de hiperprolactinemie sunt tumorile hipofizare prolactinsecretante sau prolactinoamele. Prolactinomul este cea mai frecventă leziune tumorală hipofizară. De obicei, este vorba de un microadenom, care creşte foarte încet; rareori creşte în dimensiuni, atingând mărimea unui macroadenom (343).

Histologic, în majoritatea cazurilor este vorba de hiperplazii nodulare sau difuze, în geneza acestor tumori fiind incriminată o disfuncţie primară hipotalamică, care determină hiperfuncţia şi hiperplazia hipofizară (383).

Aceste tumori determină hiperprolactinemia prin secreţia directă de către celulele tumorale în caz de macroadenom, sau indirect prin compresia sistemului venos portal şi întreruperea acţiunii inhibitoare a dopaminei. Pe lângă hipersecreţia de prolactină, aceste tumori exercită compresia parenchimului hipofizar, interferând cu secreţia altor hormoni trofici.

Scanned with OKEN Scanner

Frecvenţa tumorilor hipofizare de orice natură este de 6–24%, şi se întâlnesc la toate categoriile de vârstă, cu un vârf al incidenţei în jurul vârstei de 60 de ani (243).

Pe lângă prolactinoame se descriu şi alte tumori secretante de prolactină. Este vorba de tumori cu secreţie mixtă, cum ar fi secreţia de prolactină şi ACTH (boala Cushing cu galactoree) sau secreţia de prolactină şi GH (acromegalie şi galactoree) (82).

Hiperprolactinemia poate rezulta şi din surse hipofizare, din tumori cu secreţie ectopică de prolactină: tumori pulmonare, renale, corioepiteliom, chiar şi fibromul uterin, sau din hipofize ectopice (82; 383).

O insuficienţă renală gravă, care necesită hemodializă, este asociată cu niveluri ridicate de prolactină, cauza fiind scăderea vitezei de filtrare glomerulară (383).

Diferite afecţiuni endocrine, primare sau secundare, pot fi, de asemenea, responsabile de hiperprolactinemie. Astfel, în hipotiroidismul primar, nivelurile hormonale tiroidiene scăzute determină producerea în exces de TRH hipotalamic. Acesta, la rândul său, determină secreţia de PRF, având drept consecinţă eliberarea de prolactină de către hipofiză (383).

Prolactina creşte în afecţiunile în care există o creştere a secreţiei de estrogeni, ca ovarele polichistice sau în ciroză. Hiperprolactinemia însoţeşte, în 30% din cazuri, ovarul polichistic, aducându-se şi argumente în favoarea unui deficit dopaminergic central în patogenia bolii de bază, care răspunde la administrarea de bromocriptină.

Estrogenii din compoziţia contraceptivelor orale (estroprogestative) pot induce o creştere a secreţiei de prolactină, dar gradul de hiperprolactinemie este, de obicei, mediu, nivelul peste 100 mg/ml fiind atins rareori. Creşterea secreţiei de prolactină este tranzitorie, dispărând la 3–6 luni după tratament, iar faptul că gradul de hiperprolactinemie nu este ridicat, se explică prin folosirea, în prezent, a pilulelor microdozate (383).

Pe lângă estrogeni, şi alte substanţe medicamentoase pot induce, iatrogen, o hiperprolactinemie: antidepresivele triciclice, tranchilizantele, unele antihistami-nice, antihipertensivele.

Aceste medicamente acţionează prin epuizarea nivelurilor dopaminei sau prin blocarea receptorilor dopaminergici. În sfârşit, în unele cazuri, cauza hiperprolactinemiei este necunoscută, mecanismul etiopatogenic al hipeprolactinemiilor este idiopatic (82).

Principala manifestare clinică a hiperprolactinemiei este galactoreea, cu oligomenoree sau amenoree. Factorul esenţial fiziopatologic care determină apariţia galactoreei este creşterea anormală a eliberării prolactinei. Prin galactoree se înţelege secreţia mamară a unui lichid lăptos, secreţie care nu este fiziologică, fiind anormală, persistentă şi excesivă. În mod obişnuit, lichidul este alb şi curat, dar poate fi şi maron, galben sau verde.

Galactoreea poate interesa unul sau ambii sâni, este spontană sau apare la exprimarea mamelonului. Apariţia unei galactorei impune o evaluare clinică şi de laborator riguroasă, la femeile nulipare, iar la cele care au născut, la cel puţin 12 luni de la ablactare.

S-au descris o serie de sindroame în care s-a observat asocierea galactoreei cu amenoreea:

Scanned with OKEN Scanner

– sindromul Forbes, Menneman, Griswold şi Albright (1951), în care este vorba de asocierea galactoreei cu tumorile hipofizare;
– sindromul Chiari şi Frommel (1852), în care există o legătură între sarcina anterioară şi persistenţa anormală a galactoreei;
– sindromul Agonz şi del Castillo (1958), în care galactoreea există în absenţa sarcinii (82).

Aproape 1/3 din femeile cu amenoree secundară au concentraţii ridicate de prolactină. Hiperprolactinemia inhibă secreţia pulsatilă de GnRH, iar reducerea nivelurilor circulatorii ale prolactinei restabileşte funcţia menstruală.

Hirsutismul moderat poate însoţi disfuncţiile ovulatorii determinate de hiperprolactinemie, dar nu este stabilit încă dacă excesul androgenic este un efect prolactinic direct asupra corticosuprarenalei (influenţând sinteza de DHA şi sulfat de DHA) sau este legat direct de anovulaţia cronică a acestor femei (383). Dar hiperprolactinemia poate determina şi o afectare a corpului galben, ceea ce se traduce prin cicluri regulate cu o scurtă fază luteală sau prin sângerări neregulate.

Mecanismul anovulaţiei sau al perturbării luteale nu este clarificat, deşi este parţial incriminată şi o afectare centrală. Secreţia pulsatilă gonadotropică este diminuată, ceea ce determină o dezvoltare foliculară insuficientă şi perturbarea steroidogenezei ovariene (343). De notat că nu toate pacientele cu hiperprolactinemie prezintă şi galactoree, incidenţa este de circa 33%. Absenţa galactoreei s-ar putea explica prin hipoestrogenemia care o însoţeşte în mod curent.

Cât priveşte hiperprolactinemia la bărbaţi, aceasta este mai puţin întâlnită, iar prezenţa galactoreei este, de asemenea, rară. La bărbaţi, hiperprolactinemia se manifestă, în mod obişnuit, prin scăderea libidoului şi a potenţei (383).

Diagnostic. În hiperprolactinemie, se vor face o anamneză amănunţită şi un examen fizic atent, se va determina prolactina, se va analiza şaua turcească prin tomografie computerizată sau rezonanţă magnetică nucleară. Dacă se depistează o leziune extraselară mare, se impune un examen de fund de ochi, pentru a diagnostica afectarea nervului optic. Dacă galactoreea persistă peste 6 luni până la 1 an, sau hiperprolactinemia se observă atunci când apar tulburări menstruale, infertilitatea sau hirsutismul, este posibil vorba de o tumoră hipofizară. Cu tehnologia actuală, asocierea dintre creşterile concentraţiei serice de prolactină (în prolactinoame, valorile trec de 200 mg/ml) şi mijloacele imagistice ne ajută în stabilirea diagnosticului.

Diagnosticul diferenţial va exclude alte cauze de secreţie mamară: mamela sângerândă, mastita, chisturile mamare etc. (82).

Tratament. Tratamentul hiperprolactinemiei vizează, pe de o parte, eradicarea tumorilor hipofizare, iar, pe de altă parte, restabilirea ovulaţiei şi suprimarea galactoreei.

Tratamentul cu contraceptive orale, androgeni, danazol sau progestative, având rezultate modeste, a fost abandonat. Astăzi, tratamentul cu agonişti dopaminergici (bromocriptină) este considerat tratamentul de elecţie, multe leziuni majore regresând după tratament îndelungat. Ca posologie, bromocriptina (Parlodel), tablete de 2,5 şi 5 mg, se administrează per os, în doze progresive, începând cu 1,25 mg în timpul mesei, seara, înainte de culcare. Efectul antitumoral se obţine după doze mari, peste 10–30 mg/zi, doza maximă fiind de 100 mg/zi (82). Din păcate,

Scanned with OKEN Scanner

întreruperea parţială a tratamentului poate determina o creştere rapidă a dimensiunilor tumorii sau recidiva acesteia. În cazul în care nu se produce o reducere a dimensiunilor tumorii, este necesară o terapie permanentă.

Intervenţia chirurgicală este indicată doar în acele tumori cu evoluţie rapidă sau care cresc, atingând dimensiuni mari, şi care nu răspund la terapia cu agonişti dopaminergici.

Microchirurgia transfenoidală este un procedeu foarte sigur, dar rata recidivelor are o incidenţă ridicată.

Dacă valorile prolactinei depăşesc 100 mg/ml sau imaginile radiografice ale şeii turceşti sunt anormale, se recomandă o evaluare prin rezonanţă magnetică nucleară (RMN). Dacă RMN evidenţiază o patologie de şa turcească, se poate interveni chirurgical, după un tratament preoperator cu agonişti dopaminergici. De notat şi faptul că iradierea este rareori folosită astăzi ca tratament iniţial în hiperprolactinemie.

În cazul în care valorile prolactinei sunt mai mici de 100 mg/ml, iar imaginea radiografică a şeii turceşti este normală, pacientele au de ales între tratamentul cu agonişti dopaminergici şi supravegherea clinică. În acest din urmă caz, se recomandă un control periodic al nivelurilor prolactinei şi al imaginilor radiografice pentru depistarea unei eventuale tumori.

Tratamentul cu agonişti dopaminergici se recomandă pacientelor care prezintă un disconfort din cauza galactoreei, cât şi acelora care doresc o sarcină (383).

Cât priveşte asocierea dintre sarcină şi prolactină, sarcina implică apariţia de complicaţii în 17% din cazuri, în special semne de expansiune a tumorii. Din acest considerent, unii autori recomandă tratamentul chirurgical înainte de apariţia unei sarcini. Lucrări recente arată, însă, că tratamentul medicamentos cu bromocriptină poate fi util, iar sarcina poate evolua normal.

O precauţie este însă necesară: dacă se confirmă prezenţa unei sarcini, doza de bromocriptină va fi redusă (343).

Obezitatea

Obezitatea reprezintă o depunere excesivă de trigliceride în lipocite, iar acestea se dezvoltă din ţesutul conjunctiv, încă din primele luni de viaţă intrauterină. Fiecare lipocit poate fi considerat ca un depozit de trigliceride, existând 8 cal/g de trigliceride. Există posibilitatea creşterii depozitelor trigliceridice din lipocite şi la adult, fie prin creşterea dimensiunilor lipocitelor, fie prin creşterea numărului acestora.

Astfel spus, prin această prismă există două tipuri de obezitate: tipul hiperplazic (număr mare de lipocite, care apar încă din copilărie) având un prognostic nefavorabil, şi tipul hipertrofic (lipocite cu volum crescut), care apare la adult şi răspunde foarte bine la dietă.

De subliniat că există şi o componentă genetică, care este însă influenţată de condiţiile de mediu (383).

De la început trebuie făcută o diferenţiere între obezitate şi supragreutate. Dacă obezitatea este un exces de grăsime în corp, supragreutatea este o greutate în exces faţă de standardul ideal de greutate, adică greutatea ideală între 20–30 ani. Cea mai corectă metodă de măsurare a grăsimii corporale ar fi determinarea densităţii corpului sub apă, imposibil însă de realizat în practica medicală. Nici

Scanned with OKEN Scanner

măsurarea suprafeţei corporale nu este foarte utilă în practică, astfel folosindu-se normogramele de greutate, metodă care este foarte apropiată de măsurările densitometrice: index de greutate = kg/m².

Pentru folosirea normogramelor de greutate, se citeşte scala centrală după aplicarea unei rigle între coloana înălţimii şi cea a greutăţii, metoda fiind însă apanajul serviciilor de boli de nutriţie şi diabet.

Normal, un adult are un index de greutate de 25, valorile peste 28 necesitând deja tratament, iar la un index în jur de 30 şi mai ales de 40, riscul obezităţii este foarte mare.

Vorbim de obezitate atunci când cantitatea de ţesut adipos este suficient de mare (20% peste greutatea ideală), pentru a activa procesele biochimice şi fiziologice şi prin aceasta, pentru a scurta speranţa de viaţă (383).

Astăzi se cunoaşte faptul că obezitatea este asociată cu patru factori majori de ateroscleroză: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipertensiunea arterială şi diabetul. Obezitatea este însă consecinţa unei diete hiperlipidice, balanţa energetică fiind echivalentă cu balanţa metabolismului lipidic.

După procesul de digestie a grăsimilor, are loc absorbţia trigliceridelor şi acizilor graşi în intestinul subţire, de unde, prin circulaţia limfatică, pătrund în circulaţia venoasă sistemică. Acizii graşi pătrund în lipocite, unde se reesterifică cu glicerofosfatul în trigliceride. Glicerofosfatul este necesar pentru reesterificarea acizilor graşi şi stocarea lor ca trigliceride. Preluarea şi disponibilitatea glicerofosfatului sunt considerate mecanismele esenţiale ale lipogenezei, procese care depind de prezenţa glucozei.

Astfel, când glucoza şi insulina sunt abundente, creşte şi transportul glucozei spre lipocite şi, în consecinţă, creşte şi producţia de glicerofosfat necesar esterificării acizilor graşi. Dimpotrivă, când nivelul carbohidraţilor este scăzut, cantitatea de glucoză care ajunge la lipocite scade, iar producerea glicerofosfatului este scăzută.

Aşadar, în urma ingestiei de alimente creşte nivelul glucozei şi al insulinei, iar lipidele sunt stocate. În stare de înfometare, nivelul glicemiei şi al insulinei scad şi astfel lipidele din depozit sunt mobilizate (383).

Obezitatea şi sistemul nervos central. Centrul foamei a fost localizat în condiţii de experiment la nivelul hipotalamusului încă din anul 1940, când s-a demonstrat că leziunile bilaterale ale nucleului ventromedial la şoarece produc hiperfagie, activitate fizică scăzută şi, în ultimă instanţă – obezitatea.

Ulterior însă, s-a demonstrat că aceste leziuni conduc la supraalimentare şi obezitate doar când se extind dincolo de nucleul ventromedial. De aici s-a presupus că hiperfagia şi obezitatea ar putea să nu fie determinate de dereglări la nivelul ventromedial, ci, mai curând, la nivelul centrului noradrenergic alăturat. Acest centru noradrenergic poate funcţiona ca un centru de saţietate şi poate fi locul de acţiune al amfetaminei, care este un supresor al apetitului. În acelaşi timp, leziunile hipotalamice (tumori, traumatisme, procesele inflamatorii sau anevrismele) pot determina o criză bruscă de hiperfagie.

Semnalele sosite la centrii hipotalamici provin din periferie. Astfel, dacă opiaceele, substanţele P şi colecistokinina acţionează ca stimulente ale apetitului, peptidele secretate de stomac şi intestin acţionează ca semnale de saţietate, având acţiune inhibitorie. Tot acţiune de inhibare a apetitului au şi neuropeptidele care includ hormonul de eliberare a ACTH, neurotensina şi cyclo (HisPro), o peptidă derivată

Scanned with OKEN Scanner

din proteoliza TRH. În schimb, neuropeptida Y acţionează în hipotalamus ca stimulator al apetitului.

Celulele care secretă neuropeptida Y sunt localizate în nucleul arcuat al hipotalamusului, care este totodată şi localizarea primară a neuronilor care secretă GnRH. Iată de ce această neuropeptidă ar putea fi o legătură, ar explica o legătură dintre afectarea apetitului şi funcţia reproductivă.

De notat, în sfârşit, şi rolul factorilor psihologici, obezii reacţionând diferit la stimulii din mediu faţă de normoponderali (frica, de exemplu, nu inhibă activitatea gastrointestinală şi nu diminuează apetitul obezilor, aşa cum se întâmplă la normoponderali). Trebuie avut în vedere şi reversul medaliei, obezitatea având numeroase implicaţii: manifestări psihice, depresii, senzaţia de neajutorare, personalitate pasivă etc. Pasivitatea este legată şi de alt aspect: obezii sunt mult mai puţin activi fizic faţă de normoponderali.

Se conturează astfel două tipuri de obezitate: obezitatea produsă de o dereglare la nivelul sistemului nervos central şi obezitatea produsă de o disfuncţie, de o dereglare metabolică, în această situaţie mecanismul central fiind normal.

După modul de alimentare şi după efortul fizic, există, de asemenea, două categorii de obezitate: una include indivizi care se alimentează foarte mult, iar cealaltă include indivizi care se alimentează relativ normal, dar sunt extrem de inactivi (383).

Obezitatea şi modificările endocrine. Cea mai importantă modificare endocrină în obezitate este creşterea nivelului bazal al insulinei serice, creşterea grăsimilor corporale modificând secreţia şi rezistenţa la insulină. În obezitate se produce o scădere a numărului şi activităţii receptorilor insulinei, acesta fiind unul dintre mecanismele creşterii rezistenţei la insulină. Rezistenţa la insulină determină scăderea catabolismului trigliceridelor şi a HDL colesterolului şi creşterea LDL colesterolului, mecanismul major de dezvoltare a aterosclerozei. Hiperinsulinemia este asociată cu hipertensiunea arterială, dar este reversibilă o dată cu scăderea greutăţii. Cât priveşte legătura dintre hipotiroidism şi obezitate, hipotiroidismul nu conduce la obezitate, creşterea greutăţii în hipotiroidie fiind determinată de retenţia de fluide. Din acest considerent, administrarea hormonilor tiroidieni la obezii cu eutiroidie este ilogică. Un alt aspect este scăderea excreţiei hidrosaline la obezi, în special în timpul curei de slăbire, datorită intervenţiei aldosteronului şi creşterii vasopresinei. De aici şi o deducţie terapeutică, utilizarea diureticelor care poate fi utilă în cura de slăbire a obezilor (383).

Obezitatea anatomică. După predominanţa ţesutului adipos şi modul de depunere al acestuia, există două tipuri de obezitate: obezitatea androidă şi obezitatea ginoidă. Pentru stabilirea tipului de obezitate, cel mai bun indicator este raportul talie/şolduri. Talia reprezintă cea mai mică circumferinţă între rebordul costal şi creasta iliacă, iar şoldurile se apreciază măsurând cea mai mare circumferinţă de la creasta iliacă până la coapse. Interpretarea se face astfel:

– un raport de peste 0,85 = obezitate androidă;

– un raport sub 0,75 = obezitate ginoidă.

Prin obezitatea de tip android se înţelege predominanţa ţesutului adipos în regiunea centrală a corpului, în peretele abdominal şi visceromezenteric. Prin

Scanned with OKEN Scanner

obezitate de tip ginoid se înţelege predominanţa ţesutului adipos în etajul corporeal inferior (coapse şi fese). În practica medicală, cele mai mari implicaţii le are obezitatea androidă. Într-adevăr, obezitatea de tip android este asociată cu factori de risc cardiovascular, inclusiv hipertensiunea arterială, şi un profil colesterol-lipoproteine defavorabil. Raportul talie/şolduri este invers proporţional cu nivelele HDL_2, fracţiunea HDL-colesterol implicată în protecţia împotriva bolilor cardio-vasculare (383).

Femeile cu obezitate androidă au şi o activitate crescută a suprarenalelor, cu o creştere a ACTH şi a secreţiei de cortizol. Obezitatea de tip android este asociată şi cu hiperinsulinemie, scăderea toleranţei la glucoză, diabet zaharat, creşterea secreţiei androgenilor, testosteronului, estradiolului, precum şi scăderea SHBG (*sex hormone binding globuline*).

După Speroff şi colab., există cel puţin 3 mecanisme posibile pentru a explica asocierea obezităţii de tip android ca hiperinsulinemia:

1. obezitatea androidă este mai activă metabolic, fiind mai sensibilă la catecolamine şi mai puţin la insulină, conducând la o mai mare concentraţie de acizi graşi liberi şi consecutiv la hiperglicemie;
2. androgenii inhibă direct acţiunea insulinei la nivelul hepatic şi periferic;
3. androgenii şi acizii graşi liberi inhibă extracţia hepatică a insulinei.

În acelaşi timp, există o strânsă legătură între obezitate şi anovulaţie, după Speroff şi colab., obezitatea putând afecta mecanismul ovulaţiei în trei moduri:

– creşterea aromatizării periferice a androgenilor în estrogen;
– scăderea globulinei de legare a hormonilor sexuali (SHBG), rezultând creşterea cantităţii de estradiol şi testosteron liber în circulaţie;
– creşterea nivelului insulinei cu amplificarea secreţiei ovariene de estrogeni.

Studii recente au dovedit că atât insulina, cât şi IGF-I inhibă direct secreţia de SHBG în hepatocite. Aceasta explică şi relaţia inversă dintre greutatea corporală şi nivelul circulant al SHBG. Totodată, scăderea SHBG la femeile care prezintă un factor de risc pentru diabet zaharat insulinodependent necesită supravegherea greutăţii corporale, dar şi a distribuţiei adipozităţii, importantă fiind adipozitatea de tip android. La femeile cu obezitate de tip android, hiperandrogenie şi hiperinsulinism, singura conduită logică şi eficientă în acelaşi timp, este scăderea în greutate. Atât hiperandrogenia, cât şi hiperinsulinemia scad în urma pierderii în greutate cu cel puţin 5%, un indicator util în vederea realizării acestui obiectiv fiind indexul greutăţii corporale mai mic decât 27, index la care nu este necesară nici determinarea rezistenţei la insulină (383).

Înainte de a aborda conduita şi tratamentul, rezumând principalele aspecte legate de obezitate, este foarte utilă şi o clasificare a obezităţii, clasificare făcută după mai multe criterii:

1. *după numărul şi dimensiunile lipocitelor*:
   a. obezitatea hiperplazică (număr mare de lipocite);
   b. obezitatea hipertrofică (lipocite de volum crescut).
2. *după mecanismul de producere*:
   a. obezitatea produsă de o dereglare, de o disfuncţie a sistemului nervos central;
   b. obezitatea produsă de o dereglare, de o disfuncţie metabolică.

Scanned with OKEN Scanner

3. *după modul de alimentare şi după efortul fizic*:
   a. obezitate prin supraalimentaţie;
   b. prin lipsa de efort fizic, alimentaţia fiind relativ normală.
4. *după predominanţa ţesutului adipos şi modul de depunere a acestuia*:
   a. obezitatea androidă (predominanţa ţesutului adipos în regiunea centrală a corpului, în peretele abdominal şi visceromezenteric, asociată cu numeroşi factori de risc);
   b. obezitate ginoidă (predominanţa ţesutului adipos în etajul corporeal inferior, pe coapse şi fese).

Conduită şi tratament. Cea mai importantă măsură de tratament este scăderea în greutate, deoarece chiar şi femeile moderat supraponderale au un mare risc de boli cardiovasculare. Scăderea cu 2,5 kg în prima lună şi cu 10–15 kg în următoarele 4–5 luni este considerată normală. Pentru a scădea în greutate, aportul energetic trebuie să fie cu 500 calorii sub consum, cea mai bună dietă trebuind să fie cu 500–1 000 calorii sub consum. Aportul sub acest nivel scade nivelul recomandat de vitamine şi minerale, iar dietele dezechilibrate pot avea consecinţe negative, conducând la diselectrolitemii, iar un regim hipoproteic (800 cal/zi) este cetogenetic şi asociat cu decese prin aritmii cardiace.

Dieta ideală trebuie să conţină: carbohidraţi 50%, proteine 15–20% şi lipide sub 30%.

S-a demonstrat că cel mai important principiu pentru scăderea în greutate, este restricţia de calorii, iar cea mai eficientă metodă este reducerea aportului de lipide (383). Pentru tratamentul medicamentos, se folosesc, pe termen scurt, anorexicele, care deprimă centrul foamei la nivelul sistemului nervos central. Dintre agenţii medicamentoşi folosiţi se recurge fie la amfetamine, fie la anorexice nonamfetaminice de tipul mazindolului, fie la agonişti serotoninici de tipul fluoxetinei.

Majoritatea medicamentelor folosite conţin fenilpropanolamină, un simpatomimetic derivat din efedrină, care acţionează sinergic cu cofeina, determinând reacţii amfetamin-like (383).

Tot pe termen scurt, în cura de slăbire a obezilor, se poate recurge şi la administrarea de diuretice, în timpul acestor cure scăzând excreţia hidrosalină datorită intervenţiei aldosteronului şi creşterii vasopresinei.

Cât priveşte administrarea de hormoni tiroidieni, la pacientele cu eutiroidie este ilogică, aceasta scăzând masa musculară, nu ţesutul adipos. Trebuie subliniat, însă, că tratamentul medicamentos nu este eficient dacă nu se limitează aportul caloric şi nu creşte activitatea fizică (383). Atât scăderea în greutate prin limitarea aportului caloric, cât şi exerciţiul fizic, prezintă avantaje multiple, de la scăderea nivelului LDL şi creşterea nivelului HDL (conferind astfel o protecţie împotriva bolilor cardiovasculare) până la inhibarea apetitului pentru mai multe ore şi creşterea metabolismului bazal pentru 24–48 ore.

Nu este de neglijat nici efectul asupra hiperinsulinismului şi hiperandrogeniei la femeile cu obezitate androidă, care, în urma pierderii în greutate scad cu cel puţin 5%. Efortul fizic trebuie însă bine dozat, cu repaus o dată pe săptămână, momentul optim pentru exerciţiul fizic fiind înainte de mese sau la 2 ore postprandial.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul chirurgical este rezervat doar pentru cazuri speciale (leziuni hipotalamice incluzând tumori, anevrisme, traumatisme), iar cura de înfometare necesită monitorizarea cazurilor, având în vedere efectele adverse pe care le poate produce.

În concluzie, cheia succesului în tratamentul obezităţii este scăderea în greutate prin limitarea aportului caloric şi exerciţiul fizic regulat, fără de care tratamentul medicamentos nu este eficient, aceste măsuri având şi avantajul că vor înlătura şi implicaţiile, manifestările psihice din obezitate.

B. Hipomenoreea

Hipomenoreea constă în cicluri regulate, dar cantitatea sângelui menstrual şi durata sângerării sunt diminuate. Etiologia hipermenoreei este neclară, fiind incriminată fie o eliminare incompletă a mucoasei uterine (descuamarea superficială), urmată imediat de faza proliferativă, fie un endometru insuficient dezvoltat ca urmare a unei insuficienţe ovariene, fie factori hipotalamici. De obicei, constituie o etapă evolutivă care precede amenoreea.

Dat fiind faptul că în majoritatea cazurilor este vorba de o insuficienţă ovariană cu hipoplazie uterină asociată, tratamentul hipomenoreei constă în administrarea de estrogeni, 0,625 mg estradiol în zilele 10–20 ale ciclului continuat 5–6 luni consecutiv.

Hipomenoreea este asociată uneori cu oligomenoreea, care pune aceleaşi probleme de patogenie, diagnostic şi tratament cu amenoreea secundară.

C. Oligomenoreea

Oligomenoreea constă din menstruaţii rare, după perioade mai lungi de 35 de zile şi în forma cea mai accentuată, de 1–4 ori pe an (spaniomenoreea). Ea apare de multe ori înainte de oprirea completă a ciclurilor, când arată o tulburare serioasă diencefalo-hipofizo-ovariană, alteori reprezintă o fază de tranziţie spre restabilirea ciclurilor normale, după terapia cu succes a amenoreei. În majoritatea cazurilor, faza proliferativă este deosebit de lungă, graficul temperaturii bazale fiind bifazic (cicluri ovulatorii). Alteori este vorba de cicluri monofazice, cu persistenţa unui folicul dar fără apariţia de corp galben (cicluri anovulatorii, descuamarea endometrului proliferat, urmând după involuţia foliculilor). În sfârşit, în unele cazuri, este vorba de o deficienţă de maturaţie foliculară, cu endometru atrofic.

Tratamentul constă în cicluri artificiale (pentru a învinge rezistenţa endometrului), din administrarea de gonadotropine (pentru a învinge rezistenţa ovariană) sau din administrarea de progesteron în insuficienţa de corp galben.

2. Tulburări prin exces de flux menstrual

Din considerente didactice, tulburările prin exces de flux menstrual se împart în *hemoragii organice* şi *hemoragii funcţionale*, prin ultimele înţelegându-se „toate felurile de menoragii, hipermenoree, polimenoree şi metroragii care nu sunt urmarea unei retenţii placentare, unui miom, unui polip, unei endometrite sau unui cancer"

(Varangot). Trebuie subliniat însă că mulţi autori nu admit termenul de hemoragie funcţională, din cauza rarităţii acesteia.

Noţiunea de funcţional este numai în parte foarte adevărată, deoarece s-a dovedit că modificările nu au doar un caracter funcţional, ci şi un substrat microlezional morfologic, care în unele cazuri este greu de decelat prin examen histopatologic. După N. N. Gheorghiu, mai corect ar fi termenul de metropatie hemoragică, atribuit tuturor acestor afecţiuni. Dar etiologia şi patogenia metropatiei hemoragice descrisă de Schröder (persistenţa foliculului) nu se constată decât în puţine cazuri şi nici tabloul histologic nu corespunde celui descris de acest autor. În anul 1963, Rogers împărţea hemoragiile în *funcţionale*, în care ciclul tulburat este totdeauna întovărăşit de ovulaţie, şi în hemoragii *disfuncţionale*, cu ciclu întotdeauna anovulator. Aproximativ 90% din sângerările uterine disfuncţionale sunt anovulatorii, ciclurile anovulatorii fiind un simptom de pierdere a mecanismelor regulatorii normale care controlează ciclul menstrual.

Ciclurile anovulatorii sunt consecinţa interacţiunii complexe a unor factori care acţionează asupra axului hipotalamo-hipofizo-ovarian. Este logic ca anomaliile acestor factori să interfere cu ovulaţia normală. Foarte multe cauze determină pierderea funcţiei ovulatorii, de la imaturitatea şi disfuncţia axului hipotalamo-hipofizar prin pierderea secreţiei pulsatile a GnRH, până la anomalii ale feedback-ului normal. Într-adevăr, nivelurile de estradiol, fie prin creşterea, fie prin scăderea acestora, au un rol important în controlul evenimentelor din ciclul ovulator normal (38). Este cunoscut faptul că estradiolul exercită un efect de feedback negativ asupra secreţiei FSH şi înainte de menstruaţie trebuie să scadă, pentru a permite creşterea FSH necesară pentru a iniţia un nou ciclu.

Fără îndoială, nivelurile de estradiol crescute înaintea mennstruaţiei împiedică derularea normală a ciclurilor, hemoragiile uterine disfuncţionale reprezentând un exemplu tipic de sângerare determinată de estrogeni (38).

Nivelurile crescute de estrogeni sunt consecinţa unei secreţii persistente (ca în tumorile ovariene sau suprarenaliene), unui metabolism şi clearance anormale (ca în bolile hepatice şi anomaliile tiroidiene) sau producerii din surse extragonadale (ca în condiţii de stres sau în obezitate) (38). Dacă după Schröder, care a introdus şi termenul, metropatia hemoragică este caracterizată prin hemoragii neregulate, atipice (apropiate după evoluţia clinică de metroragii), Rogers susţine că în plus diagnosticul se va pune pe absenţa ovulaţiei şi a formării corpului galben. Aşadar, Rogers introduce metropatia hemoragică în grupul *hemoragiilor disfuncţionale*.

Hemoragiile uterine disfuncţionale sunt determinate de absenţa mecanismului endometrial, care, în mod normal, determină limitarea sângerării, sângerarea făcându-se pe porţiuni, deci nu mai este un proces generalizat.

Sângerările uterine disfuncţionale sunt legate de:

• *Scăderea bruscă a estrogenilor* (*estrogen withdrawal-bleeding*) aşa cum se întâmplă în preclimax, când diminuarea numărului de foliculi ovarieni funcţionali şi consecutiv de estrogeni are implicaţii deosebite în inducerea ovulaţiei, nemaifiind atins pragul de declanşare mediociclică de LH preovulator. Consecinţa absenţei ovulaţiei este prelungirea fazei proliferative şi absenţa fazei secretorii.

Prin scăderea bruscă a estrogenilor se produce o descuamare succesivă a endometrului cu sângerări de 15 zile („menstruaţie de chenzină").

Scanned with OKEN Scanner

• *Niveluri crescute ale estrogenilor* (*estrogen break-through-bleeding*), cum se întâmplă la extremităţile vieţii sexuale (postpubertar sau în preclimax) prin imaturarea axului gonadostat-ovare sau chisturi foliculinice. Nivelurile crescute de estrogeni induc hiperplazie endometrială, hiperplazie adenomatoasă. Ţesutul adenomatos hiperplazic este foarte fragil, îşi pierde stabilitatea funcţională datorită stimulării estrogenice, vasoconstricţia nu mai are loc. De aceea, ca urmare a lipsei progesteronului, care nu mai produce spiralarea vasculară, descuamarea va fi superficială, neregulată şi abundentă. Este ceea ce demonstrează sindromul Schröder, metropatia hemoragică prin persistenţa foliculilor ovarieni. În hemoragiile uterine disfuncţionale datorate hiperestrogenismului, hipertrofia, creşterea anormală a endometrului determină modificări ale epiteliului, celulelor stromale şi microcirculaţiei la acest nivel. Vasele sanguine sunt dilatate, cresc în număr, sunt neregulate şi împiedică o hemostază normală la nivel de ţesut. Enzimele şi factorii locali responsabili de angiogeneză şi de vasoconstricţie acţionează invers, îşi modifică acţiunea: angiotensina 2, ca şi prostaglandinele, este inhibat, în schimb PGE2 sunt activate. Toate aceste dereglări duc la hemostază deficitară şi, deci, la sângerare.

În cazul tratamentului hormonal de substituţie (THS), hiperestrogenismul exogen, similar celui endogen, este responsabil, de asemenea, de sângerări prelungite.

În hiperestrogenismul consecutiv THS are loc dezvoltarea microcirculaţiei subepiteliale, cu lumene dilatate şi neregulate (136).

• *Scăderea rapidă a progesteronului* (*progesteron withdrawal-bleeding*), cauza fiind reprezentată de insuficienţa de *corp galben*, fenomen similar cu înlăturarea operatorie a corpului galben, fiind la baza testului de declanşare a sângerării după administrarea de progesteron (testul Kaufman).

• *Niveluri crescute de progesteron* (*progesteron break through-bleeding*, când raportul cantitativ progesteron-estrogeni este foarte mare), ca în persistenţa prelungită a unui corp galben. Persistenţa corpului galben împiedică dezvoltarea şi maturarea unui nou folicul şi deci estrogenii sunt scăzuţi, fapt care agravează hemoragia, împiedicând refacerea mucoasei. Acest fenomen poate fi întâlnit şi în tratamentul contraceptiv cu preparate estroprogestative, cu conţinut prea mic în estrogeni, sau a administrării de progestogene cu acţiune latentă.

În cazul metroragiilor disfuncţionale anovulatorii datorate excesului de progesteron, se produce o vasodilataţie a microcirculaţiei locale, existând doar un strat de celule endometriale foarte subţiri (136). Fragilitatea vasculară, numărul crescut de leucocite migratore, creşterea VEGF (factorul de creştere endometrial vascular) determină sângerări excesive şi prelungite (136).

Din grupul *hemoragiilor funcţionale*, deci în care ciclul tulburat este totdeauna însoţit de ovulaţie, trebuie reţinute hemoragiile funcţionale, care survin la mijlocul ciclului menstrual. Această scurgere este legată de scăderea bruscă a estrogenilor, dată de ruptura foliculului, înainte de instalarea corpului galben şi nu necesită tratament.

În metroragiile disfuncţionale ovulatorii, cauzele sunt tulburările de hemostază locală şi o densitate crescută de arteriole spiralate la nivel endometrial. La nivelul endometrului, prostaglandinele vasodilatatoare, PGE2, sunt mai active decât PGF2-α, vasoconstrictoare. Vasodilataţia prelungită determină o slabă agrgare plachetară, consecinţa fiind hemostaza prelungită (136).

Scanned with OKEN Scanner

Cât priveşte *hemoragiile care recunosc o cauză organică*, acestea pot fi deter-minate de:

- tumori benigne – polip endometrial, endometrită infecţioasă, endometrită tuberculoasă, distrofie ovariană (sindrom Stein-Leventhal);
- o tumoră de granuloasă;
- un cancer de corp uterin.

Dar aceste tulburări menstruale prin exces pot recunoaşte şi o cauză generală:

- o cardiopatie (ca în stenoza mitrală);
- hipotiroidismul sau hipertiroidismul;
- o diateză hemoragică, dintre care cea mai întâlnită pare a fi boala Willebrand, care asociază o alungire a timpului de sângerare la un deficit în factorul VII.

De altfel, profesorul Aburel făcea următoarea clasificare patogenică a tulbură-rilor menstruale prin exces:

- forma neuroendocrină, cea mai frecventă, care are la bază tulburări de ordin endocrin cu repercusiuni asupra histologiei endometrului;
- forma neuromusculară, tot de origine endocrină, care se traduce prin distrofii şi diskinezii ale miometrului;
- forme neuromusculare în care intervin tulburări de hemodinamică şi permea-bilitate vasculară;
- forme cu tulburări de origine sangvină (diateza hemoragică).

Examenul clinic şi paraclinic sunt esenţiale în diagnosticul diferenţial al sângerărilor disfuncţionale şi organice. Examenul clinic va nota prezenţa galactoreei, acneei, hirsutismului etc., iar dintre examenele paraclinice, mai utile sunt: ecografia, pentru aprecierea grosimii endometrului şi a aspectului foliculilor ovarieni şi dozările plasmatice hormonale.

Ca tipuri de tulburări ale fluxului menstrual prin exces se înscriu hipermenoreea şi polimenoreea.

A. Hipermenoreea

Hipermenoreea este un exces cantitativ al pierderii de sânge menstrual care se produce la intervale regulate şi normale. Dacă la abundenţa sângerării se adaugă şi o durată prelungită a ei, anomalia este denumită *menoragie*.

Hipermenoreea pur funcţională este rară. În majoritatea cazurilor, explorarea ginecologică arată afecţiuni organice (polip, inflamaţii, cancer), iar cea generală, afecţiuni de sistem (trombocitopenii, leucoză, boli cardiace).

Hipermenoreea pur funcţională este expresia acţiunii prelungite a corpului galben, biopsia de endometru şi dozarea pregnandiolului fiind concludente.

Biopsia de endometru cu examen histopatologic evidenţiază zone proliferative şi secretorii ale mucoasei uterine şi o încetinire în viteza de reparaţie a endometrului.

B. Polimenoreea

Polimenoreea se defineşte prin scurtarea duratei ciclurilor menstruale sub 21 de zile (cicluri foarte scurte, de 17–21 de zile) cu debit menstrual normal, prelungit sau abundent.

Scanned with OKEN Scanner

Graficul temperaturii bazale, dozările hormonale şi biopsia de endometru arată fie o scurtare a fazei proliferative (cel mai frecvent), fie a celei secretorii a endometrului (mai rară) însoţite frecvent de anovulaţie şi sterilitate consecutivă.

Tratament. Tratamentul vizează oprirea hemoragiei, reanimarea bolnavei dacă este cazul, restabilirea dezechilibrului hormonal şi împiedicarea recidivelor.

a. Pentru *oprirea hemoragiei* se recomandă:

– folosirea uterotonicelor (derivaţi de ergotină, ergomet, metergyn injectabil etc.) pentru a produce contracţia uterină; Speroff recomandă folosirea contraceptivelor orale monofazice în sângerări masive, o pilulă x 2/zi, 5–7 zile;

– medicamente cu acţiune antifibrinolitică şi hemostatică: acid epsilon-amino-caproic i.v. sau per os, 200–300 mg/kilo-corp în 24 de ore sau dicynon (produsul românesc etamsilat), 500 mg de 3–4 ori pe zi per os sau în doză de 250 mg i.v., 3 fiole/zi; terapie antiprostaglandinică, în menoragii, dismenoree cu metroragii, în sângerări determinate de DIU (228);

– chiuretajul hemostatic este uneori inevitabil, prezentând şi avantajul de a cerceta starea funcţională a endometrului.

b. *Reanimarea bolnavei* – prin transfuzii sangvine – este uneori necesară.

c. *Restabilirea dezechilibrului hormonal* şi *împiedicarea recidivelor* se realizează atât prin folosirea estrogenilor, cât şi a progestativelor.

Astfel, în hipermenoree, în scopul grăbirii epitelizării plăgii menstruale, se administrează estrogen (etinil-estradiol) după 4 zile de la menstruaţie sau progesteron, pentru transformarea completă, secretorie a endometrului cu 4 zile înainte de începerea sângerării.

În absenţa contraindicaţiilor se poate recomanda şi un tratament cu estroprogestative, între a 15-a şi a 25-a zi a ciclului, care au dublă acţiune, asupra endometrului şi asupra hipotalamusului (acţiune antigonadotropă). Efectul lor este remarcabil, dar administrarea va fi de scurtă durată.

În polimenoree, dacă faza proliferativă este scurtă, se administrează 2,5 mg benzoat de estradiol, din 3 în 3 zile, în zilele 5, 8 şi 11 ale ciclului. Dacă faza progesteronică este scurtă, se administrează medroxiprogesteron, 10 mg/zi între a 15-a zi şi a 24-a zi a ciclului. În ambele situaţii se poate recurge şi la schema terapeutică a ciclurilor artificiale. Tratamentul se va continua timp de 3 luni, urmat de o pauză în scopul urmăririi instalării ciclurilor menstruale spontane.

În absenţa ovulaţiei, se va recurge la inductori de ovulaţie, dacă femeia îşi doreşte o sarcină, cu prudenţă însă, datorită riscului hiperstimulării. În insuficienţa luteală izolată se va administra progesteron sau progestative în a doua parte a ciclului, iar în hiperplazia endometrială (persistenţa foliculului sau sindromul Schröder) se aplică, de asemenea, tratament cu progestative: medroxiprogesteron, între a 15-a zi – a 25-a zi a ciclului, un comprimat de 10 mg pe zi (212).

Agoniştii de GnRH şi Danazolul, steroid slab androgenic cu acţiune antigonadotropă, se utilizează sporadic doar la pacientele care nu răspund la terapia hormonală convenţională (228).

În sfârşit, în hemoragiile de cauză organică se va proceda la intervenţie chirurgicală.

Histerectomia trebuie să rămână însă ultima soluţie terapeutică în cazul hemoragiilor refractare la orice tratament, în mod obişnuit în perioada premenopauzei. Locul histerectomiei a fost luat astăzi de ablaţia endometrială histeroscopică, o tehnică modernă, cu rezultate foarte bune (hipomenoree în 90% din cazuri, amenoree în 50% din cazuri, după Speroff).

Scanned with OKEN Scanner

IV. Tulburări de sensibilitate ale aparatului genital

Tulburările de sensibilitate ale aparatului genital, sindroamele neurohormonale în ginecologie, sunt consecinţa unor dereglări menstruale, sexuale sau de reproducere, interesând sensibilitatea extero- şi interoceptivă a sferei genitale. În cadrul tulburărilor de sensibilitate ale aparatului genital, algiile pelviene permanente sau care se pot repeta la intervale mai mult sau mai puţin regulate, constituie una dintre cauzele curente care conduc femeia la medic. După J. Baudet şi B. Seguy, algiile pelviene se împart schematic în două mari categorii, după cum sunt sau nu ritmate de ciclul menstrual:

1. Algiile pelviene ritmate de ciclul menstrual

În cadrul algiilor pelviene ritmate de ciclul menstrual, se descriu trei mari sindroame dureroase:

- algomenoreea sau menstruaţia dureroasă, impropriu cunoscută şi sub denumirea de dismenoree;
- sindromul intermenstrual;
- sindromul premenstrual.

A. Dismenoreea

Menstruaţia dureroasă, dismenoreea sau algomenoreea, este o tulburare de sensibilitate, manifestată ca un sindrom dureros pelvihipogastric şi neurovegetativ legat de menstruaţie (336).

Termenul de dismenoree este impropriu, etimologic nu corespunde realităţii şi de aceea Seitz împarte sindromul în:

- dismenoree propriu-zisă (precede menstruaţia);
- algomenoreea (durere concomitentă cu menstruaţia);
- algodismenoree (durerea precede şi este concomitentă cu menstruaţia).

Kreiss cuprinde toate tipurile de sindroame dureroase şi neurovegetative legate de menstruaţie sub denumirea de algomenoragii catameniale, iar Bottela-Llusia denumeşte dismenoreea „*menstrual disease*" – boală menstruală.

Dismenoreea este frecvent întâlnită; după unele studii clinico-statistice, la o femeie din 10, menstruaţia fiind dureroasă (33).

Dismenoreea nu este o afecţiune ginecologică izolată, ci are o importanţă clinică, socială şi economică ce justifică un studiu atent şi o terapie adecvată. Pentru a sublinia această importanţă, un calcul făcut de mai mulţi autori nord-americani arată că dacă 10% din femeile cu dismenoree prezintă incapacitate de muncă 1–3 zile lunar, se realizează o pierdere anuală de 140 000 000 de ore de muncă (238).

În mod sistematic dismenoreea se împarte în:

- dismenoreea funcţională;
- dismenoreea organică.

Scanned with OKEN Scanner

Dismenoreea funcţională sau **esenţială** reprezintă trei sferturi dintre cazuri şi se traduce printr-un sindrom dureros care apare chiar de la pubertate. Este algomenoreea primară, determinată de mai mulţi factori.

a. Anomaliile muşchiului uterin sunt pe primul plan şi în această grupă intră în primul rând uterul hipoplazic infantil. Examenul genital constată un uter mic, măsurând 5–6 cm la histerometrie, cu orificiul intern spastic. La această hipoplazie se asociază adeseori o anomalie de poziţie, o retroversie sau retroflexie, mult mai rar o hiperanteflexie.

Ipoteza originii miometriale a dismenoreei a fost sugerată şi de asemănarea durerii menstruale cu durerile de travaliu, de tip *„labor-like"*, electrohisterografiile efectuate în perioada dureroasă a menstruaţiei evidenţiind unele contracţii miometriale dezorganizate (336).

b. Factorul hormonal al dismenoreei a fost apreciat în mod diferit. Astfel, se ştie că prezenţa corpului galben este indispensabilă pentru manifestarea durerii menstruale, ciclurile anovulatorii fiind indolore. Acest lucru a condus la incrimi-narea, în etiologia dismenoreei, a unei hiperestrogenii relative prin insuficienţă progesteronică a corpului galben. Efectul benefic al progesteronului în dismenoree, administrat în a doua jumătate a ciclului, constituie un argument în favoarea acestei ipoteze. Totuşi, există o situaţie în care excesul de progesteron este responsabil de dismenoree. Este „dismenoreea membranoasă" caracterizată prin dureri acute, spasmodice, de tip obstructiv, cu expulzia de lambouri membranoase de caducă, realizând uneori un veritabil mulaj al cavităţii uterine. Examenul anatomopatologic al acestor lambouri arată o transformare deciduiformă foarte apropiată de caducă, martorul unei intense activităţi progesteronice (33).

c. Date recente evidenţiază rolul prostaglandinelor în etiopatogenia dismenoreei, constatându-se că femeile cu dismenoree primară au concentraţie mare de prostaglandine în endometru, fapt evidenţiat în lichidul de lavaj endocavitar şi în sângele menstrual (228).

d. Distonia neurovegetativă a fost de asemenea incriminată în etiologia dismenoreei. Hiperstimularea receptorilor adrenergici poate explica hipercontracti-litatea muşchilor uterini, creşterea tonusului de bază şi spasmul orificiului cervical intern. Această distonie neurovegetativă este consecinţa unui teren particular, fiind însoţită de un întreg cortegiu de alte simptome: migrene, lipotimii, crize alergice, manifestări de spasmofilie, ajungând până la crize de pseudotetanie.

e. Psihismul are de asemenea un rol important în dismenoree, existând o scădere a perceperii dureroase într-un context psihologic particular (33).

Dismenoreea organică, asociată unor leziuni organice. Dismenoreea organică este o dismenoree secundară, observată la multipare sau nulipare nedepăşind 25 de ani. În aceste cazuri este vorba de afecţiuni organice (cervicale, uterine sau anexiale) şi pentru diagnostic, pe lângă examenul clinic, se va recurge şi la investi-gaţii paraclinice (HSG şi chiar celioscopie).

Dintre afecţiunile organice incriminate în etiologia dismenoreei secundare trebuie notate următoarele:

a. Endometrioza ocupă primul loc între cauzele dismenoreei secundare şi se caracterizează prin dezvoltarea în diverse ţesuturi de insule celulare cu caracterele endometrului, afectând femeile de vârstă fertilă. Dismenoreea endometriozică este

Scanned with OKEN Scanner

tardivă, apărând în ziua a 2–3-a a menstruaţiei şi durează până la sfârşitul acesteia. Ea se asociază cu dureri pelviene fără ritm, dar cunoaşte o recrudescenţă premenstruală.

Diagnosticul de endometrioză se bazează pe examenul clinic (leziuni de endometrioză vizibile pe col, palpabile la nivelul ligamentelor utero-sacrate şi în Douglas) şi pe examene complementare (HSG şi celioscopie), care apreciază întinderea acestor leziuni (33).

b. Stenozele organice ale colului constituie o cauză mai puţin frecventă a dismenoreei decât endometrioza. Durerea coincide cu debutul menstruaţiei, fiind o durere acută, de tip colică-expulzivă, apropiată de durerea unei contracţii uterine de naştere. Stenozele organice ale colului pot fi congenitale sau dobândite:

- stenozele organice se datorează unei imperforări de col (pe uter unic sau didelf) şi se pot asocia cu o imperforaţie himenală, determinând un hemato-colpos care poate accentua dismenoreea;
- stenozele dobândite sunt determinate de o cauterizare chimică sau de o diatermocoagulare exocervicală, intempestivă, ca şi de o amputaţie de col, un chiuretaj uterin care antrenează o sinechie cervicoistmică, un polip cervical sau un fibrom localizat în regiunea cervicoistmică.

c. Infecţiile genitale cronice pot determina rar o dismenoree şi aceasta în cazurile de ectopii infectate şi endocervicite care acţionează ca zone reflexogene.

d. Dispozitivele intrauterine pot genera de asemenea o dismenoree secundară. Datele din literatura recentă menţionează prezenţa dismenoreei la femeile purtătoare de DIU. Mecanismul de producere, în acest caz dovedit şi pe animale, arată că trauma endometrială şi infiltraţia leucocitară cresc biosinteza de prostaglandine, care la rândul lor acţionează asupra contractilităţii uterine (228).

Tratamentul dismenoreei funcţionale. Tratamentul se adresează, în primul rând dezechilibrelor hormonale, prin administrarea de:

- progestative, în a doua jumătate a ciclului menstrual, cu eficacitate remarcabilă, conservând şi posibilitatea sarcinilor;
- estroprogestative inhibitoare ale ovulaţiei cu eficacitate constantă. Persistenţa durerilor pelviene şi sub estroprogestative invită la cercetarea unei eventuale cauze organice necunoscute.

Rezultate foarte bune se obţin folosind contraceptive care conţin progesteron asociat cu o doză mică de estrogeni (gen Lyndiol) mergând până la vindecări de 91% din cazuri. Durata tratamentului este de 3–6 luni. Contraceptivele inhibă ovulaţia, prin progesteronul pe care îl conţin, scad contractilitatea uterină şi în acelaşi timp reduc producerea de prostaglandine. Pornind de la rolul prostaglandinelor în etiologia dismenoreei, se recomandă şi administrarea de antiprostaglandinice de tipul indometacinului, care reduc producţia de prostaglandine, inhibând sinteza enzimatică. Administrarea acestora se face cu câteva zile premenstrual în faza luteală, când nivelul prostaglandinelor este maxim.

Dismenoreea funcţională mai beneficiază de repaus fizic la menstruaţie, sedative uşoare, antihistaminice, balneoterapie, fizioterapie cu ultrasunete, psihoterapie, acupunctură.

Scanned with OKEN Scanner

Ca tratament chirurgical, rezecţia nervului presacrat (operaţia Cotte) dă rezultate foarte bune, în proporţie de 80–90%, în special în cazurile rebele la tratamentul medical şi cu dureri puternice (1; 336).

Tratamentul dismenoreei organice. În dismenoreea organică, tratamentul va fi etiologic.

- endometrioza va beneficia în primul rând de tratament medical, pentru atrofierea elementelor endometriale aberante. Pentru aceasta se va recurge fie la progestative de sinteză atrofiante (norethinodrene), fie la o asociere estroprogestativă cu climat progesteronic dominant. Tratamentul poate fi discontinuu, respectând o hemoragie de privaţie, puţin abundentă sau discontinuă, suprimând menstruaţia, şi va fi urmat 6 luni–1 an;
- stenoza organică de col va fi tratată prin dilataţie cervicală;
- polipii cervicali vor fi extirpaţi;
- infecţiile genitale cronice beneficiază de repaus, antibioterapie şi corticoterapie (33);

B. Sindromul intermenstrual

Este o tulburare de sensibilitate care survine în perioada de mijloc a ciclului menstrual, între a 12–16-a zi, asociind la durerile pelviene, o hemoragie. Sindromul intermenstrual corespunde perioadei de programare, realizare şi terminare a ovulaţiei şi durează de la câteva ore la câteva zile.

Durerea pelviană este simptomul dominant, fiind difuză sau cu sediul în fosele iliace, iradiind spre regiunea lombară, coapse şi perineu.

Hemoragia intermenstruală, acompaniind durerea, este un simptom inconstant; hemoragia este puţin abundentă, adeseori limitată doar la câteva picături de sânge.

Examenul ginecologic relevă semnele de impregnare estrogenică în apropierea ovulaţiei: glera cervicală clară, filantă, abundentă, cristalizând în foi de ferigă.

Celioscopia evidenţiază foliculul rupt, hemoragic, prezenţa de sânge în peritoneul fundului de sac Douglas.

Sindromul intermenstrual apare ca exagerarea unui fenomen fiziologic contemporan ovulaţiei: durerea este consecinţa estrului ovarian şi hemoragia este legată, ca şi menstruaţia, de variaţiile hormonale care determină ovulaţia.

Tratament. Formele minore ale sindromului nu necesită nici un tratament, eventual se indică antialgice banale.

Formele mai zgomotoase impun blocarea ovulaţiei prin estroprogestative timp de câteva cicluri, ameliorarea obţinută fiind durabilă şi după oprirea tratamentului.

C. Sindromul premenstrual

Sindromul premenstrual (molimenul catamenial) constă dintr-un cortegiu de manifestări apărute în săptămâna care precede menstruaţia şi care dispar la apariţia menstruaţiei sau în primele zile ale acesteia. Acest sindrom afectează o mare parte din populaţia feminină, o anchetă făcută în Franţa pe un eşantion de 3 600 femei între 15–50 de ani arătând că 37% din acestea prezentau lunar tulburări premenstruale.

Scanned with OKEN Scanner

Clinic, sindromul premenstrual se manifestă prin:
– semne mamare;
– congestie pelviană;
– tulburări psihice.

Semnele mamare se traduc printr-o mastodinie de intensitate variabilă – o tensiune dureroasă a sânilor. Sânii sunt măriţi ca volum, sunt congestionaţi şi la palpare se constată nodozităţi mamare.

Congestia pelviană şi abdominală asociază o balonare intestinală şi o senzaţie de presiune dureroasă abdominopelvină.

Tulburările psihice sunt de obicei minore: instabilitate de caracter, iritabilitate, anxietate. Foarte rar tulburările psihice sunt grave: depresiune psihică cu tendinţă de suicid, sindrom melancolic. De subliniat faptul că cele mai multe dintre sinucideri la femei, ca şi crimele realizate de femei, se produc în faza premenstruală.

Se pot observa şi manifestări extragenitale ale sindromului ca: cefalee, migrene catameniale, edeme prin retenţie hidrosalină, jenă respiratorie, herpes catamenial, polakiurie, hiperlaxitate ligamentară etc.

Examenul genital arată uneori semne care traduc o infecţie genitală anterioară. De obicei însă nu relevă nimic anormal, eventual un uter mărit de volum, congestionat, care revine la normal după menstruaţie.

În ultimul deceniu s-au făcut mari progrese în ceea ce priveşte patogenia, diagnosticul şi tratamentul sindromului premenstrual (SPM).

Astfel, în cadrul SPM, s-a diferenţiat o formă specifică severă a acestuia, tulburarea distrofică premenstruală (premenstrual dysphoric disorder – PMDD). Acest termen, introdus de American Psyhiatric Association, pe lângă prezenţa unui cortegiu de simptome specifice, asociază şi o serie de modificări funcţionale. Dacă pentru diagnosticul SPM este necesară prezenţa unuia sau mai multor semne fizice somatice, pentru diagnosticul de PMDD este obligatorie prezenţa semnelor psihice afective. Pentru ambele entităţi, SPM şi PMDD, simptomatologia trebuie să fie însă asociată cu ciclul menstrual, să apară premenstrual (438).

Ca etiopatogenie, sindromul premenstrual pare legat de un teren electiv şi o hiperestrogenie absolută sau relativă prin insuficienţă progesteronică de corp galben (33). În lumina ultimelor date din literatură, excesul de estrogeni sau deficienţa de progesteron incriminate în etiopatologia sindromului premenstrual s-ar datora unor modificări neuroendocrine în care eliberarea sau sensibilitatea inadecvată la peptidele lobului intermediar şi beta-endorfine, în timpul fazei luteale, are o mare importanţă, conducând la eliberarea de prolactină şi vasopresină. Într-adevăr, la animale, endorfinele produc creşterea nivelului de prolactină şi scad nivelul de LH, scădere care este maximă în timpul fazei luteale. La fel a fost dovedită, tot la animale, eliberarea de vasopresină după administrarea de endorfine. Or, retenţia de apă, mastodinia şi meteorismul abdominal din sindromul premenstrual sunt produse tocmai de prolactină şi vasopresină (227).

Astăzi, cea mai veridică teorie asupra patogeniei SPM este ipoteza conform căreia steroizii ovarieni sunt responsabili pentru simptomatologia acestui sindrom, determinând alterarea neurotransmiţătorilor centrali. În SPM ar fi afectate în mod special mecanismele mediate prin serotonină şi acidul gamma-aminobutiric (GABA) (144; 438).

Scanned with OKEN Scanner

În ultimii ani, se admite originea neuroendocrină a acestui sindrom în care neurosteroizii joacă un rol important. Răspunsul anxiolitic al metaboliţilor progesteronului natural (allopregnenolon) care activează receptorul GABA tip A, confirmă această ipoteză.

Tratament. Tratamentul se adresează hiperestrogeniei prin medicaţie antiestrogenică, progesteron şi progestative de sinteză în a doua jumătate a ciclului menstrual, câteva cicluri succesive.

Dintre acestea, progesteronul natural micronizat de tipul Utrogestanului reprezintă o terapie eficientă a sindromului premenstrual prin allopregnenolon (metabolitul progesteronului natural), care stimulează GABA cu efect anxiolitic. De notat că progestinele sintetice nu au acest efect, nefiind precursori ai acestui metabolit.

Pornind de la rolul prolactinei în geneza acestui sindrom, unii autori au obţinut rezultate bune prin folosirea bromocriptinei din ziua a 14-a a ciclului menstrual, 5 mg, de 2 ori pe zi.

Cât priveşte contraceptivele orale, acestea elimină doar simptomele dismenoreei, mai puţin pe cele ale sindromului premenstrual (227).

Se mai pot administra diuretice, sedative, hipnotice.

Pornind de la implicarea mecanismelor mediate prin serotonină în geneza SPM, tratamentul modern al acesteia se bazează pe folosirea SSRIS (inhibitori selectivi ai refluxului celular de serotonină), în speţă Fluoxetina, 20 mg/zi din ziua a 16-a a ciclului menstrual până în ziua a 2-a a ciclului următor. Dacă această schemă de tratament este ineficace sau este însoţită de efecte secundare dezagreabile, Fluoxetina se va administra zilnic, în mod continuu, asociind la nevoie şi benzodiazepine, în speţă Alprazolam 0,25 mg de 4 ori/zi. Într-adevăr, tratamentul modern al SPM se bazează şi pe folosirea benzodiazepinelor, pornind de la interacţiunea dintre progesteron şi GABA receptori. Dacă nu se obţin rezultate favorabile cu această terapie, se recurge la administrarea de agonişti de GnRH asociaţi cu suplimente de estrogen/progesteron, cefaleea şi retenţia hidrică beneficiind de tratament cu Danazol şi spironolactonă. Nu în ultimul rând, se recomandă şi exerciţii fizice, efectul benefic al acestora putând fi creşterea activităţii opioide centrale (438).

2. Algiile pelviene cronice neritmate de ciclul menstrual

Algiile pelviene cronice neritmate de ciclul menstrual pot avea o origine extragenitală sau genitală.

Durerile extragenitale. Proiectate la nivelul pelvisului, ele pot avea o origine digestivă (o colită segmentară), o origine urinară (infecţie urinară sau colică nefretică), sau o origine reumatică (dureri ale rahisului lombar sau nevralgie sciatică).

Durerile de origine genitală. În acest cadru se deosebesc: dureri date de leziuni organice şi dureri la care chiar la o anchetă minuţioasă, nu se constată nici un suport anatomic, în care durerea pelviană este aşa-zisă „esenţială".

1. Durerile din leziunile organice. Aceste leziuni nu pot fi decelate decât prin examene paraclinice, celioscopia având un rol major. Leziunile organice sunt:

a. Infecţiile periuterine cronice, secundare unei complicaţii infecţioase postabortum sau postpartum, ca şi unei boli inflamatorii acute pelviene prost tratate,

evoluează prin pusee subacute febrile. Tratamentul este dificil, după bilanţul celioscopic al leziunilor recurgându-se la repaus, antibioterapie pe termen lung (cel puţin o lună), corticoterapie.

Dacă algiile pelviene sunt penibile, împiedicând viaţa familială şi socială, se poate recurge şi la tratament chirurgical, salpingectomie la femeile tinere, histerectomie sau anexectomie, dacă vârsta o autorizează.

b. Ovarita sclerochistică prezintă manifestări peritoneale puţin caracteristice, traduse prin dureri pelviene, tulburări de menstruaţie, cu cicluri lungi (peste 35 de zile) şi uneori episoade de metroragii sau sterilitate secundară. Diagnosticul se bazează pe celioscopie cu biopsie ovariană.

Tratamentul vizează punerea ovarului în repaus prin estroprogestative, foarte eficace asupra durerilor, 6 luni până la 1 an.

c. Viciile de poziţie uterină, în special retroversiile fixate prin aderenţe, retroversiile fixe, necesitând corectarea chirurgicală printr-un procedeu de pexie.

2. Durerile fără leziuni organice sunt aşa-zisele şi algii pelviene esenţiale.

Într-un caz din cinci, durerile nu au nici un substrat anatomic macroscopic sau microscopic. Sunt dureri psihogene, bolnavele având un profil psihologic particular. Durerile pelviene nu fac decât să solicite atenţia afectivă a anturajului, beneficiind de psihoterapie.

În concluzie, algiile pelviene necesită o explorare completă, cu o anamneză minuţioasă, examen clinic şi investigaţii paraclinice, celioscopia având o mare importanţă diagnostică.

V. Fiziologia şi fiziopatologia etapelor biologice din viaţa sexuală

1. Pubertatea fiziologică şi patologică

Pubertatea este etapa în care fetiţa capătă caracterele feminine, apar primele menstruaţii cu ovulaţie sporadică, concepţia devine posibilă, este deci „perioada la care indivizii devin apţi de a se reproduce" *(Littré)*.

Ea este precedată de *prepubertate*, faza în care se accelerează creşterea şi începe dezvoltarea sexuală şi este urmată de *adolescenţă*, în care creşterea se completează şi maturaţia se desăvârşeşte. Ea sfârşeşte când organismul a atins întreaga sa capacitate de a reproduce specia.

Perioada propriu-zisă a pubertăţii durează doar 2–4 ani şi se întinde între începutul dezvoltării sânilor (telarha) şi apariţia ciclurilor menstruale (menarha), fiind marcată cel mai frecvent clinic prin vârsta apariţiei acestui ultim eveniment – menarha. Pe baza vârstei de apariţie a menarhei se apreciază că pubertatea la fetiţe variază în condiţii fiziologice între limite largi (8–14 ani).

Scanned with OKEN Scanner

Factorii implicaţi în variabilitatea în timp a apariţiei pubertăţii sunt numeroşi:
- factorii genetici: există o corelaţie între vârsta menarhei la fete şi aceea a mamelor, pubertatea fiind programată genetic;
- clima (nordicele au o pubertate mai tardivă);
- rasa (la negrese pubertatea apare la 6 ani);
- geografici (menarha apare mai precoce la latitudini joase, comparativ cu cele înalte);
- starea de nutriţie, la fetiţele moderat obeze, pubertatea apărând mai devreme;
- factorii socio-economici, vârsta medie a menarhei fiind mai mică la populaţiile cu nivel socio-economic ridicat.

Există lucrări care arată că lumina, ca şi alţi factori de mediu, au posibilitatea să influenţeze vârsta maturităţii sexuale la fete. Cercetările lui Zaharias şi Wurtman (1964) arată că vârsta medie a apariţiei menarhei la fetele oarbe este mai mică decât la cele normale, iar Valsik şi colab. (1963) afirmă că la fetele care locuiesc la altitudini ridicate menarha apare mai târziu decât la cele care locuiesc la nivelul mării.

Numeroase cercetări făcute la fete din emisfera nordică demonstrează şi un ritm circanual al apariţiei menarhei, cu un maximum în ultima parte a anului (sfârşitul lui septembrie şi decembrie) şi un eventual vârf secundar în timpul verii.

La fel, de la începutul secolului al XIX-lea, vârsta apariţiei menarhei a început să scadă în special prin industrializare şi creşterea condiţiilor socio-economice ale populaţiei (229).

Toate aceste exemple dovedesc influenţa factorilor de mediu asupra datei apariţiei menarhei – în ţara noastră, vârsta instalării pubertăţii fiind în jur de 13 ani pentru fetiţe şi 14 ani pentru băieţi.

Mecanismul instalării pubertăţii. Până la vârsta de 8–9 ani, organele genitale se află într-o linişte relativă, datorită probabil inhibiţiei exercitate de SNC, nematurat încă, sau de epifiză asupra hipotalamusului şi a hipofizei.

Debutul modificărilor care duc la instalarea pubertăţii este marcat de maturarea sistemului nervos central. Procesele de maturare cerebrale, în relaţie cu factorii de mediu şi cu creşterea generală, determină eliberarea hipotalamusului de inhibiţie, conducând la modificarea mecanismelor de feed-back.

Declanşarea pubertăţii este determinată de o scădere a sensibilităţii mecanismului de feed-back negativ care menţine în copilărie valorile estradiolului la niveluri foarte joase, nedozabile.

Prin scăderea sensibilităţii centrilor hipotalamici la mecanismul de feed-back negativ exercitat de estradiol, are loc o creştere treptată a eliberării de GnRH, care va determina o secreţie crescută de gonadotropine (mai ales de FSH) şi secundar acesteia, creşterea maturării foliculare şi a producţiei ovariene de estradiol.

Procesul de scădere a sensibilităţii mecanismelor de feed-back negativ este determinat numai de modificările de la nivelul hipotalamusului şi nu necesită prezenţa gonadelor, lucru dovedit de nivelul de evoluţie a gonadotropinelor la copiii agonadici sau cu disgenezie ovariană.

La pubertate se constată şi o creştere importantă a responsivităţii adenohipofizare, care duce la o scădere a raportului FSH/LH în circulaţie, consecutiv ratei diferite de catabolizare a celor două gonadotropine. Această creştere a responsivităţii adenohipofizare de GnRH este determinată probabil de creşterea producţiei endogene de GnRH.

Scanned with OKEN Scanner

Caracteristic pentru secreţia de gonadotropine şi GnRH este faptul că acestea se secretă pulsatil încă din perioada prepubertară, frecvenţa pulsaţiilor crescând progresiv, de la o pulsaţie la 3–5 ore în copilărie, la o pulsaţie pe oră în perioada pubertară. Secreţia pulsaţiilor de GnRH şi consecutiv de gonadotropine apare în somn, fiind maximă în primele 4 ore ale somnului.

Aşadar, sub raport neuroendocrin, pubertatea este iniţiată de creşterea amplitudinii şi frecvenţei pulsaţiilor de secreţie de GnRH în primele ore ale somnului. Galanina permite eliberarea pulsatilă a GnRH printr-un semnal direct estrogeno-dependent.

Creşterea în continuare a frecvenţei şi amplitudinii pulsaţiilor de GnRH duce la creşterea secreţiei de gonadotropine, care are drept consecinţă o maturare foliculară, incompletă însă, cu creşterea secreţiei de estradiol.

Foliculii nu ajung niciodată la maturitate deplină înainte de menarhă, ci suferă procese de atrofie, ţesutul lor tecal contribuind la îngroşarea corticalei, fiind în acelaşi timp sursă de estrogeni.

Estradiolul determină o creştere lentă a răspunsului în LH al celulelor gonadotrope după stimularea prin GnRH.

În acest moment se instalează ciclurile anovulatorii, dar ovulaţia nu este posibilă până când nu apare mecanismul de feed-back pozitiv al estradiolului asupra secreţiilor de gonadotropină.

Într-adevăr, mecanismul de feed-back pozitiv este esenţial pentru declanşarea ovulaţiei, presupunând o frecvenţă aproximativ orară a pulsaţiilor de GnRH şi consecutiv de LH. Mecanismul de feed-back pozitiv, declanşând ovulaţia, permite formarea corpului galben care secretă progesteronul. Progesteronul are ca efect diminuarea frecvenţei pulsaţiilor de GnRH, prin aceasta stabilind funcţia ciclică a sistemului de reproducere.

Studii recente au demonstrat că semnalele primite de la Gi cuplaţi (LH/HCG) şi receptorii GnRH, de la nivelul neuronilor GnRH hipotalamici şi celulelor GT_1-7 activează canalele legate de proteina G (GiRK), determinând influxul de potasiu. Aceasta reduce excitabilitatea membranei şi declanşează potenţialul de acţiune, esenţiale pentru eliberarea pulsatilă de GnRH. La nivelul neuronilor GnRH, activarea GPR54 de către ligandul său endogen, kisspeptina, este critică pentru iniţierea pubertăţii şi reglarea ulterioară a sistemului hipotalamo-hipofizo-gonadal. Stimularea secreţiei de GNRH de către kisspeptină şi efectul opus al GnRH pe acesta din urmă, arată că sistemele autoreglării GnRH/receptor şi kisspeptina/GPR54 sunt completate de un feedback negativ pentru a determina atât secreţia de GnRH, cât şi eliberarea de kisspeptină din neuronii GnRH.

Rezumând la pubertate gonadostatul are trei caracteristici principale:

1. scăderea sensibilităţii centrilor hipotalamici la mecanismul de feed-back negativ exercitat de estradiol;
2. pulsatilitatea secreţiei de GnRH şi de gonadotropine;
3. apariţia mecanismului de feed-back pozitiv al estradiolului care declanşează ovulaţia.

Dar în determinismul modificărilor secreţiei de GnRH, în declanşarea pubertăţii, un rol important îl are şi mecanismul nervos central. Se pare că scăderea pubertară a sensibilităţii mecanismelor de feed-back negativ al estrogenilor ar fi determinată de creşterea numărului de celule ale sistemului noradrenergic intracerebral şi/sau

Scanned with OKEN Scanner

al terminaţiilor lor. La fel, peptidele opioide intracerebrale (encefalinele şi endorfinele) sunt şi ele implicate în maturarea pubertară a unor căi intracerebrale.

La fel de important pare şi rolul epifizei care influenţează probabil vârsta apariţiei pubertăţii, melatonina şi acidul 5-hidroxi-indolacetic, ajunse la hipotalamus prin lichidul cefalorahidian, inhibând eliberarea de LH şi respectiv FSH.

Acest lucru este dovedit de concomitenţa dintre instalarea pubertăţii şi atrofia epifizei, ca şi de apariţia pubertăţii precoce în cazul tumorilor distructive epifizare (pineloame) observate în copilărie.

Concomitent cu secreţia de gonadotropine de către adenohipofiză, cresc şi secreţiile hormonului somatotrop (STH), ACTH care maturează corticala suprare-nalei ca şi TSH, tiroida trebuind să facă faţă necesităţilor sporite ale creşterii. STH este secretat pulsatil, amplitudinea secreţiei crescând în timpul somnului şi este inhibat de somatostatin.

Fenomenul cel mai precoce este producţia de androgeni, în cea mai mare parte de origine corticosuprarenală, care determină apariţia pilozităţii pubiene şi axiliare.

În concluzie, caracteristica principală hormonală la pubertate este *maturaţia sexuală centrală cerebrală*, în speţă hipotalamică, tradusă în special prin transformarea feed-back-ului negativ la estrogeni, din feed-back de tip infantil în feed-back adult cu apariţia de feed-back pozitiv (229).

În urma maturării hipotalamusului, acesta începe să secrete GnRH, care transmis hipofizei pe calea portă, va comanda la acest nivel secreţia de FSH şi LH, secreţie cu caracter pulsatil.

Secreţia de gonadotropine este însă disociată în timp:

– în primul rând, survine secreţia de FSH, care stimulează ovarul şi induce maturarea foliculului care secretă estrogeni. Ciclurile, în absenţa LH, vor fi anovulatorii câteva luni sau chiar ani şi foarte neregulate;

– ulterior survine şi secreţia de LH, care prin peak-ul său ovulatoriu va declanşa ovulaţia şi asigură transformarea foliculului postovulatoriu în corp galben care va secreta progesteronul. Instalarea ciclurilor ovulatorii este posibilă numai după apariţia mecanismului de feed-back pozitiv al estradiolului asupra secreţiilor de gonadotropine. Totodată, creşte şi secreţia hormonului de creştere (STH), a ACTH şi TSH (31).

A. Pubertatea fiziologică

1. Modificările sexuale. În cadrul modificărilor sexuale se disting:

a. apariţia caracterelor sexuale secundare, sub influenţa hormonilor sexuali; sânii se dezvoltă de la vârsta de 9–10 ani, întâi mamelonul, apoi se hipertrofiază şi sânul (telarha);

b. modificarea organelor genitale externe şi interne;

– vulva şi vaginul se dezvoltă, fanta vulvară se orizontalizează, uterul şi ovarele cresc în volum, creşterea interesând în special corpul uterin, în col apare şi glera, pH-ul vaginal, alcalin la fetiţe, devine acid sub efectul lizei glicogenului de către bacilii Döderlein;

– dezvoltarea mucoasei uterine este urmată de o primă descuamare, care este rezultatul acţiunii estrogenilor, primele cicluri fiind aproape totdeauna anovulatorii, sistemul de feed-back pozitiv care determină vârful preovulatoriu de LH maturizându-se mai târziu.

Menarha constituie pentru clinician momentul esenţial al pubertăţii, deoarece indică maturarea foliculilor ovarieni.

Scanned with OKEN Scanner

2. Modificările somatice se caracterizează prin:

– creşterea se accelerează în perioada pubertară la nivelul tuturor segmentelor, apoi aspectul general se modifică, pentru a conduce la silueta de tip feminin, cu centura pelviană mai largă decât centura scapulară. În asociere cu estrogenii, androgenii accelerează diferenţierea scheletului şi provoacă ulterior închiderea cartilajelor de creştere;

– morfologia generală se modifică, pe de o parte prin depunerile de grăsime, care interesează jumătatea inferioară a corpului, dar şi prin musculatura particulară – la sexul feminin;

– se produce dezvoltarea glandelor sebacee şi sudoripare, apare transpiraţia axilară cu miros specific;

– apare pilozitatea pubiană şi axilară (adrenarha), fenomenul cel mai precoce;

– psihicul se individualizează, la pubertate caracterul îşi capătă forma lui definitivă. Modificările somatice se acompaniază cu o senzaţie de teamă, de slăbire intelectuală, lipsă de concentrare şi dificultate de integrare, care se stabilesc o dată cu apariţia funcţiei sexuale; medicul poate să le atenueze, explicând succint anatomia şi fiziologia aparatului genital feminin.

3. Modificările hormonale constau în:

– gonadotropinele cresc, dar creşterea FSH precede pe cea a LH cu aproximativ 2 ani, instalându-se şi ciclul nictemeral (creşterea lor în timpul somnului) şi secreţia pulsatilă caracteristică pubertăţii;

– estrogenii, la început în cantitate mică, cresc de la 10 pg/ml, la 50 pg/ml, augmentarea maximă situându-se între 10–12 ani (fig. 30);

– pregnandiolul, metabolitul urinar al progesteronului, atinge 4–8 mg/24 ore în a doua jumătate a ciclului, dar numai la câteva luni până la 2 ani, după prima menstruaţie;

– eliminările urinare de 17-cetosteroizi cresc progresiv de la 1 mg înainte de pubertate la 4–6 mg după primele menstruaţii. Creşterea bruscă de la pubertate este asociată cu creşterea nivelurilor circulante ale STH şi factorului de creştere insulin-like I (IGF – I).

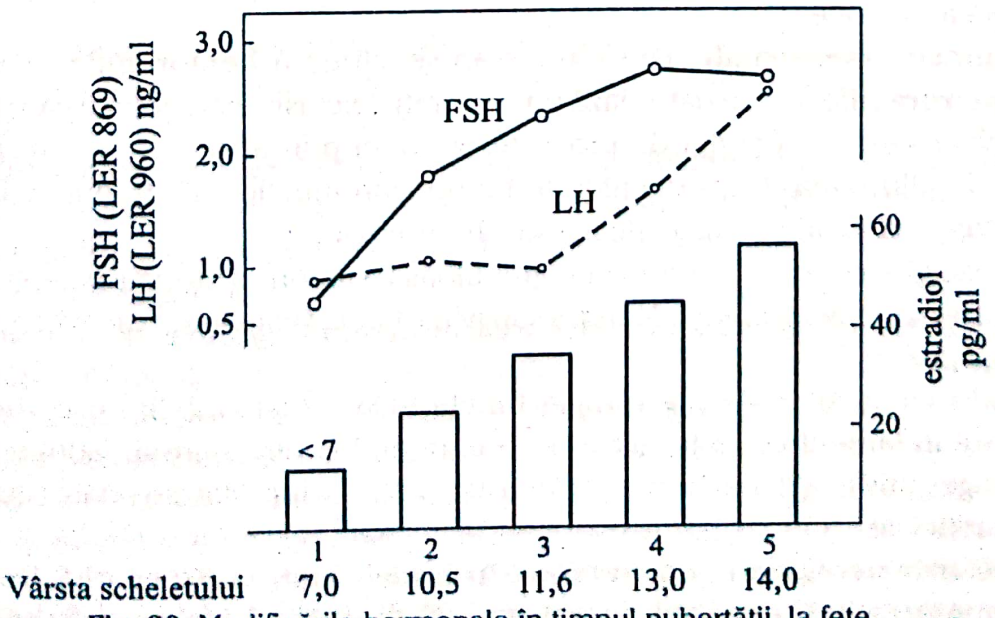


Fig. 30. Modificările hormonale în timpul pubertăţii, la fete (după I. Lansac, P. Lecomte).

• **Igiena pubertăţii**

Dat fiind faptul că la pubertate se produce desăvârşirea organismului din punct de vedere fizic şi că personalitatea şi caracterul copilului îşi capătă forma definitivă, rolul igienei generale şi în special rolul educaţiei sunt de o importanţă deosebită din această perioadă.

Igiena alimentaţiei va avea ca obiectiv acoperirea tuturor necesităţilor în glucide, proteine, săruri minerale şi vitamine, printr-o alimentaţie variată şi completă, dat fiind faptul că la această vârstă se consumă mai multă energie decât la vârsta adultă.

Igiena fizică va insista asupra noţiunilor de igienă corporală în general şi asupra celei genitale în special, exerciţiile fizice moderate fiind de recomandat pentru influenţa favorabilă asupra tuturor funcţiilor organismului (exceptând primele şase luni după apariţia menarhei).

Igiena mintală are ca scop înlăturarea surmenajului şcolar, a lipsei de concentrare, a slăbirii intelectului, cele mai bune rezultate dându-le munca raţională, odihna suficientă, evitându-se munca intensivă şi prelungită.

Educaţia sexuală are, în această perioadă, un rol deosebit fiind recomandat a se efectua individual, în special de către părinţi, prin prezentarea riscurilor bolilor venerice şi a unei eventuale maternităţi.

În sfârşit, igiena şcolară va insista asupra importanţei exemplului în această perioadă, canalizată spre exemple sănătoase, favorabile bunei dezvoltări ulterioare (1). Înfiinţarea cabinetelor de ginecologie infantilă este un imperativ, permiţând supravegherea dezvoltării armonioase a tinerelor fete, pentru a preîntâmpina o patologie de mai târziu.

B. Pubertatea patologică

Pubertatea nu evoluează totdeauna normal, în această perioadă producându-se şi o serie de accidente cum sunt: anomaliile menstruale, pubertatea tardivă şi pubertatea precoce.

• **Anomalii menstruale**. Pe primul plan se situează **hemoragiile,** mai exact **menometroragiile**. Ele se datorează unei secreţii exclusiv estrogenice care nu este contrabalansată de secreţia de progesteron, deci prin absenţa de corp galben. Înainte de afirmarea diagnosticului de hemoragie funcţională, trebuie eliminate formal toate cazurile organice ale acestor hemoragii:

– cauze ginecologice: tumorile de granuloasă, sarcomul uterin (excepţional);
– cauze generale: tulburări de masă sangvină, boala Willebrand sau o hemo-patie malignă.

Când diagnosticul de metroragie funcţională a fost stabilit cu certitudine, obiectivul tratamentului este restabilirea unui endometru normal: administrarea unui progestativ în a doua parte a ciclului, timp de 3–6 luni, sau se poate recurge la cicluri artificiale.

• **Ciclurile neregulate** sunt frecvente în primele luni după menarhă. De obicei este vorba de cicluri lungi, ovulaţia survine la 30–45 de zile. La fel poate fi vorba şi de o fază secretorie scurtă cu o insuficienţă de corp galben.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluţia se face în 2–3 ani spre o regularizare spontană a ciclurilor, deşi în unele cazuri, iregularităţile menstruale în loc să se amelioreze se agravează, apare o spaniomenoree din ce în ce mai importantă de la an la an (31).

• **Pubertatea tardivă** este o entitate rară la fetiţe la care istoricul (antecedentele heredocolaterale privind înălţimea şi greutatea rudelor apropiate, antecedentele personale privind obiceiurile alimentare, exerciţiile fizice intense, bolile cronice) şi examenul clinic sunt foarte utile.

La examenul clinic se vor nota talia şi greutatea (talia mică), prezenţa caracterelor sexuale secundare, semnele de hipopituitarism, hipotiroidie, disgenezie gonadică.

Paraclinic, se vor determina în special **vârsta osoasă** şi **gonadotropinele,** dar şi prolactina, steroizii sexuali şi adrenalieni, TSH, T4 liberă, recurgând şi la imagistica craniană (CT, RMN).

După Speroff, clasificarea pubertăţii tardive se face în funcţie de nivelurile gonadotropinelor în trei categorii: **hipogonadism hipergonadotrop** (disgenezie gonadală), **hipogonadism hipogonadotrop** (amenorei hipotalamice, tumori hipofizare, craniofaringiom şi, în special, pubertatea întârziată cu caracter familial), **eugonadism** (sindromul Mayer-Rokitansky-Kuster) şi alte anomalii obstructive ale ductului müllerian.

În majoritatea cazurilor este vorba de o întârziere simplă, cu caracter familial, pubertatea instalându-se după vârsta de 16 ani. Cu condiţia de a elimina o origine patologică, tratamentul medical nu va fi autorizat înainte de 18 ani. Prima prioritate a terapiei este îndepărtarea sau corectarea, pe cât posibil, a etiologiei primare: hormoni de creştere pentru insuficienţa izolată de hormon de creştere, **gonadectomie** în disgenezia ovariană, tratament mixt radiochirurgical în craniofaringiom etc.

În hipogonadism, terapia hormonală va iniţia şi susţine maturarea şi funcţio-narea caracterelor sexuale secundare şi va promova obţinerea unei înălţimi adecvate maxime, prevenind, astfel, un stres psihologic legat de talia mică.

Nu este de neglijat nici importanţa densităţii osoase, hipogonadismul fiind o cauză de osteoporoză. Se începe cu cantităţi foarte mici de estrogeni conjugaţi, 0,3 mg sau 0,5 mg estradiol/zi, după 6 luni până la 1 an se va trece la 0,625 mg estrogeni conjugaţi sau 1 mg estradiol/zi şi 10 mg medroxiprogesteron în primele 12 zile ale lunii (383).

• **Pubertatea precoce.** Pubertatea precoce se defineşte prin apariţia de semne pubertare înaintea vârstei de 11 ani, Speroff admiţând ca limită vârsta de 8 ani, cu o deviaţie standard medie de ± 2,5 ani. Pubertatea precoce apare la fetiţe de 5 ori mai frecvent decât la băieţi.

Clinic, prima modificare ce apare în pubertatea precoce este, de obicei, creşterea exagerată, mai rar menarha, urmată de telarhă şi adrenarhă. Se vor observa modificări generale externe, semnele de virilizare şi semnele unui sindrom McCune Albright; se va face o examinare atentă neurologică şi a pelvisului.

Paraclinic, de foarte mare importanţă, sunt o ecografie pelviană, care poate sesiza semnele unei impregnări estrogenice, urmărirea curbei de creştere şi determinarea vârstei osoase, ca şi dozările hormonale serice (FSH, LH, HCG, steroizii, TSH, T4 liberă, testarea GnRH) sau imagistica craniană (CT, RMN – cea mai sensibilă metodă pentru diagnosticul tumorilor mici ca hamartomul).

Scanned with OKEN Scanner

Se pot distinge:

a. pubertatea precoce propriu-zisă sau GnRH-dependentă, în care maturaţia gonadelor este consecinţa unei activităţi a axului hipotolamohipofizar, semnul biologic fundamental fiind creşterea nivelului de FSH;

b. pseudopubertatea precoce sau GnRH-independentă, care rezultă din activitatea unei glande periferice şi nu se acompaniază de creşterea nivelului gonadostimulinelor şi nici de maturarea gonadică.

a. În cazul pubertăţii precoce propriu-zise, se descriu două varietăţi:

– pubertatea precoce idiopatică (8 din 10 cazuri), legată de o predispoziţie ereditară. Totuşi, o observaţie pe mai mulţi ani este necesară pentru a elimina formal o leziune cerebrală cu evoluţie foarte lentă;

– pubertatea precoce dată de leziuni cerebrale. Majoritatea cazurilor de pubertate precoce de origine centrală sunt date de tumorile diencefalice situate în planşeul ventriculului III, între tuber cinereum şi corpii mamilari (hamartom, care produce descărcări de GnRH, la fel ca ţesutul hipotalamic normal din care şi derivă, astrocitom etc.)

Ca o curiozitate, din motive necunoscute, tumorile pineale induc pubertatea precoce doar la băieţi.

Cauzele netumorale cuprind hipotiroidismul prelungit, encefalite (hidrocefalia), boala Recklinghausen, sau un traumatism cranian, acesta putând stimula dezvoltarea sexuală după o perioadă de latenţă de 1–2 luni, printr-un mecanism necunoscut.

În sfârşit, producţia ectopică de gonadotropine, de HCG, de către un corioepiteliom, un disgerminom de ovar sau un hepatoblastom constituie o cauză rară de precocitate sexuală, reprezentând sub 0,5% din cazuri.

b. În cadrul pseudopubertăţii precoce, se întâlnesc mai frecvent tot două varietăţi:

– tumori ale granuloasei, în special un gonadoblastom sau un teratom, un chistadenom, un chist ovarian folicular sau luteal, 11% din fetiţele cu pubertate precoce având o tumoră ovariană;

– tumori feminizante ale suprarenalei, care sunt excepţionale şi care se deosebesc de hiperplazia de corticosuprarenală, ce este virilizantă.

O altă varietate de pseudopubertate precoce, mult mai rară (5% din cazuri) este sindromul McCune-Albright (displazia fibroasă poliostotică), care constă în multiple leziuni chistice diseminate, ce produc foarte uşor fracturi, pete tegumentare maronii şi precocitate sexuală, aceasta fiind rezultatul unei producţii autonome timpurii de estrogeni de către ovar. De notat şi cazurile speciale de dezvoltare precoce, o dilemă pentru clinicieni, care includ apariţia izolată a unei caracteristici sexuale: adrenarha prematură sau pubarha, telarha prematură sau menarha prematură.

Pe plan terapeutic, pubertatea precoce beneficiază astăzi de tratament cu analogi de GnRH (de tipul Decapeptylului) o fiolă i.m. la 28 de zile, obţinându-se un blocaj al pubertăţii şi normalizarea nivelurilor sterioizilor sexuali. Tratamentul cu analogi de GnRH, util şi în hamartom, va fi monitorizat prin măsurarea nivelului de estradiol, obiectivul fiind menţinerea unei valori sub 10 pg/ml (40 pmol/l). Tratamentul trebuie menţinut până când epifizele sunt fuzionate sau până când apare vârsta adecvată cronologică şi pubertală. Tratamentul cu agonişti de GnRH nu este eficace în pseudopubertatea precoce şi în aceste cazuri se va încerca supresia steroidogenezei gonadale prin administrarea de medroxiprogesteron.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă se identifică o etiologie specifică a pubertăţii precoce, se va proceda la tratamentul bolii existente, deci un tratament etiologic: excizia neurochirurgicală a tumorilor hipotalamice, pituitare, cerebrale sau pineale, care poate fi urmată de succes.

Când nu este posibilă excizia chirurgicală completă, o soluţie terapeutică este radioterapia. Tumorile HCG-secretante vor fi tratate după protocoale specifice actuale, în care chimioterapia are un rol esenţial. O tumoră ovariană sau adrenaliană beneficiază de excizie chirurgicală, iar în hiperplazia adrenaliană, tratamentul cu doze adecvate de glucocorticoizi în cazul depleţiei saline previne progresiunea ulterioară a dezvoltării puberale. Acelaşi efect, prevenirea precocităţii sexuale, îl are şi tratamentul de substituţie cu hormoni tiroidieni, în cazul hipotiroidismului primar (383).

C. Noţiuni elementare de ginecologie infantilă şi a adolescentului

În urmă cu aproximativ 4 decenii, a apărut o subspecialitate nouă, ginecologia infantilă, ca urmare a conceptului integrativ al fiziologiei genitale a femeii care, văzută dinamic, începe încă din momentul concepţiei şi se termină în perioada senilităţii, fiecare etapă având caractere şi patologie proprie.

Această subspecialitate, care este astăzi bine conturată, bine individualizată, a apărut ca o necesitate obiectivă. Într-adevăr, în fiecare fetiţă trebuie văzută o viitoare mamă şi tinerele fete trebuie urmărite şi îngrijite, pentru a li se asigura o dezvoltare normală, armonioasă, preîntâmpinând o patologie de mai târziu (228).

Trecerea de la un „lux medical" la o ramură aproape independentă s-a realizat treptat, pe măsură ce s-au concretizat cerinţele, posibilităţile şi cadrul de dezvoltare ale acestei subspecialităţi ginecologice.

Înfiinţarea Federaţiei Internaţionale de Ginecologie Infantilă şi a Adolescenţei a făcut ca preocuparea pentru patologia genitală a copilului să capete un cadru real de dezvoltare, un statut şi o linie de conduită unitară.

Aproape toate centrele universitare şi toate marile clinici de ginecologie din ţara noastră au înfiinţat în ultimii ani cabinete specializate în consultaţii infantile (336).

Ginecologia infantilă a devenit o realitate obiectivă în cadrul larg al patologiei şi constituie domeniul de preocupare a unui număr din ce în ce mai mare de ginecologi, pediatri, endocrinologi, psihiatri, urologi, organizatori de sănătate etc.

Particularitatea cea mai pregnantă a ginecologiei infantile este deci poziţia de graniţă interdisciplinară a acesteia, intricarea cu o multitudine de aspecte ale altor specialităţi medicale.

Practica ginecologiei la copii pune mai puţine probleme decât la femeia adultă, dar afecţiunile lor necesită cunoaşterea efectivă şi abordarea pricepută într-un mod care să le liniştească anxietatea şi să creeze o atitudine, o atmosferă pozitivă favorabilă însănătoşirii.

După prof. dr. Rebedea, asistenţa de ginecologie infantilă nu necesită un efort organizatoric deosebit. Instrumentarul specific poate fi confecţionat sau improvizat, folosind iniţial specule nazale, auriculare sau speculul special Cusco, existând brevetată şi o trusă de ginecologie infantilă, care conţine tot materialul necesar unui examen complet.

Scanned with OKEN Scanner

Cabinetul de ginecologie infantilă poate fi improvizat de orice cabinet de consultaţii ginecologice, cu condiţia decalării programului, astfel ca orele destinate copiilor şi adolescenţilor să fie separate de restul consultaţiilor pentru adulţi. Situaţia ideală este ca în alcătuirea cabinetului să fie atribuite două încăperi comunicante, una fiind pentru discuţia cu părinţii şi micuţii pacienţi şi alta pentru consultaţia propriu-zisă.

Dotarea cabinetului trebuie să cuprindă o excelentă sursă de lumină, iar ca mobilier, un fişier tip, o masă de înfăşat, o canapea, o măsuţă pentru instrumente, un dulap pentru instrumente şi bineînţeles masa ginecologică. Este utilă o lampă de ultraviolete pentru o mai bună asepsizare. Toate celelalte condiţii de sterilizare a materialului sunt identice ca pentru orice cabinet de consultaţii.

Este necesar ca în dotarea cabinetului să intre o lupă, un cântar de persoane şi o riglă gradată de minimum 170 cm, fixată vertical, pentru măsurarea exactă a înălţimii, precum şi o bandă metrică pentru măsurarea perimetrului toracic. În ceea ce priveşte dotarea cu substanţe şi materiale consumabile, acestea sunt aceleaşi pentru toate cabinetele de chirurgie şi ginecologie: apă oxigenată, permanganatul de potasiu, glicerină şi glicerină boraxată, soluţie lugol, tinctură de iod, praf de sulfamidă, tub de vaselină pură, cristale de podofilină, microovule de stamicin, care pot fi confecţionate prin secţionarea ovulelor normale sau pot fi făcute special. În cabinet trebuie să mai existe casoleta cu comprese sterile, tampoane de vată umezite pentru recoltarea secreţiei vaginale şi nu uscate, care ar putea răni ţesuturile fragile, soluţii sau gel de xilină, soluţii de ser fiziologic pentru irigaţie etc. De altfel, fiecare medic va avea pe parcursul experienţei sale în cabinet ocazia să-şi completeze şi să-şi îmbunătăţească inventarul în funcţie de necesităţi şi de cazurile pe care va fi chemat să le rezolve.

Adresabilitatea la cabinetul de ginecologie infantilă este în general foarte largă, de la fetiţe de câteva zile, cu criză genitală violentă, trecând prin vulvitele vârstei de câteva luni până la câţiva ani şi continuând cu patologia traumatică, corpi străini intravaginali şi încheind cu marea categorie a tulburărilor pubertare, de instalare a menstruaţiei şi patologia fetei menstruate. Se înfăţişează o gamă extrem de largă de aspecte, fiecare cu particularităţile sale de investigaţie, examen şi tratament (336).

Tehnica examenului de ginecologie infantilă (examenul propriu-zis, notaţie, criterii de apreciere, explorarea). Înainte de a prezenta tehnica examenului în ginecologia infantilă, este foarte important de a cunoaşte câteva elemente *de anatomie* a organelor genitale la fetiţe, care diferă de cea a femeii adulte.

Copilul la naştere prezintă dovezi clare ale expunerii tipice la estrogenii materni – cu labiile proeminente şi epiteliul vaginal roz, fără luciu. Când nivelul estrogenilor scade, tractul genital capătă aspectul juvenil, cu labiile căptuşite cu grăsime şi epiteliul vaginal roşu, strălucitor.

Himenul are o configuraţie variată. Foarte multe dintre configuraţiile anatomice nu au semnificaţie clinică, fiind determinate de dimensiunile deschiderii himenale. Un himen imperforat este evident la nou-născute ca o membrană proeminentă, subţire.

Uterul este de asemenea stimulat de estrogeni materni, fiind mai mare în perioada neonatală decât va fi în următorii 5–6 ani.

Scanned with OKEN Scanner

Din acest considerent, este uşor de palpat prin examinare rectală. Involuţia uterului se produce în primele 6 luni de viaţă.

Fundul uterului este relativ mic în copilărie, constituind aproximativ 1/3 din totalul volumului uterin.

În sfârşit, în copilărie, anexele sunt nepalpabile, orice mărire de volum prezentându-se ca o masă, ca o formaţiune abdominală (Jennifer Blake).

Examenul de ginecologie infantilă se caracterizează printr-un plus de atenţie şi răbdare faţă de pacient.

Constrângerea nu va fi folosită niciodată la copii, deoarece ei vor percepe evenimentul ca pe o agresiune sexuală, ceea ce poate genera dificultăţi pe termen lung. Exceptând cazurile în care copilul a avut o examinare dureroasă în trecut, o apropiere confidenţială şi fără grabă îl va ajuta să dezvolte o relaţie de încredere, permiţând astfel examinarea. La fel, izolarea, liniştea şi confortul sunt esenţiale pentru succesul examinării. La această consultaţie, în cea mai mare parte a cazurilor, copilul sau adolescenta este însoţită de părinţi sau de un cadru sanitar al şcolii sau internatului.

Un părinte calm poate fi de mare ajutor, dar un părinte anxios poate distruge toată munca atentă a celui mai priceput clinician.

De multe ori motivul prezentării la medic este imaginar şi de fapt se solicită şi se aşteaptă un atestat de virginitate. Am început special cu această problemă pentru a puncta de la început că aceasta nu intră în atribuţiile şi nici în competenţa cabinetului de ginecologie infantilă.

În aceste cazuri nu se refuză examinarea pacientei, se dau relaţii generale şi se îndrumă la medicul legist, dacă se consideră necesar. În cea mai mare parte, părinţii se mulţumesc cu explicaţia şi constatarea sumară a ginecologului.

O a doua categorie de consultaţii sunt solicitate de părinţi şi în mod special de bunici, care doresc să obţină diferite avantaje juridice, motiv pentru care descriu scene de viol, a cărui victimă este copilul. În aceste situaţii, puţină răbdare în plus arată fie că este vorba de o înscenare fantastică, fie de imaginaţia exagerată a copilului sau transmisă acestuia de către părinţi. Constatarea unui traumatism sau a unor microtraumatisme vulvare nu poate pune diagnosticul de viol şi în orice caz nici această latură nu intră în competenţa cabinetului.

Legat de aceste aspecte, considerăm util întotdeauna ca la examenul propriu-zis să participe şi însoţitorul copilului, căruia trebuie să i se arate, în limita posibilităţilor sale de înţelegere, situaţia locală. Prin aceasta se evită şi posibilitatea unor suspiciuni cu privire la periculozitatea actului medical în sine. Totuşi, Jennifer Blake consideră că este foarte important pentru copiii de orice vârstă, de a avea momente când sunt singuri cu clinicianul, când pot dezvălui detalii asupra unui eventual abuz şi asupra afecţiunii, pe care doresc să le discute confidenţial.

După prof. Rebedea, examenul propriu-zis începe printr-o scurtă anamneză dirijată, luată atât copilului, dacă vârsta acestuia o permite, cât şi însoţitorului. O etapă importantă a diagnosticului prezumtiv o constituie realizarea celor două anamneze, care de cele mai multe ori prezintă numeroase puncte de dezacord.

În cadrul anamnezei este utilă fişa tip de consultaţie pentru copiii din policlinici şi dispensare. Se notează numele, vârsta, adresa, colectivitatea din care provine copilul, cine îl trimite.

Scanned with OKEN Scanner

Motivele prezentării la consultaţie sunt în general cele clasice: leucoree, prurit, menometroragie, spaniomenoreee, şi mai rar traumatisme sau corpi străini intravaginali. Uneori se prezintă cazuri cu mastite acute sau cu probleme legate fie de consecinţele unor malformaţii congenitale sau cu false probleme, consecinţe ale exagerărilor sau ignoranţei părinţilor.

Antecedentele heredocolaterale sunt importante în ceea ce priveşte încărcătura genetică transmisă de genitori. La acest capitol sunt utile date privitoare la evoluţia şi mersul travaliului, greutatea la naştere şi evoluţia în primele zile de viaţă.

Din discuţia avută până în acest moment al anamnezei se pot desprinde unele concluzii importante asupra recomandărilor ce vor fi făcute (336).

Examenul propriu-zis se face dezbrăcând copilul sau adolescentul integral, luând în consideraţie toate elementele de semiologie generală cunoscute, fiecare dintre acestea putând furniza date importante în elaborarea diagnosticului final. Este evident că examenul se va face dirijat şi specific fiecărei grupe în parte şi concentrat asupra elementelor pentru care s-a prezentat bolnavul la examen.

Examinarea se face pentru copii sub un an pe masa de înfăşat sau chiar pe masa ginecologică, cu orientare spre sursa de lumină şi cu ajutorul mamei şi al asistentei care vor susţine picioarele copilului.

Pentru vârstele mai mari, se va folosi masa ginecologică. În etapa prepubertară şi pubertară se vor nota o serie de date, codificate şi la copii dispensarizaţi, în dinamică, putând constitui un criteriu foarte util de urmărire a dezvoltării. Aceste date se referă la evoluţia caracterelor sexuale şi reprezintă:

I. *alarha* – dezvoltarea părului axial;

II. *telarha* – dezvoltarea sânului şi a glandelor mamare;

III. *pubarha* – dezvoltarea părului pubian;

IV. *menarha* – apariţia primei menstruaţii.

Notaţia se face pe un colţ al fişei, în chenar, notând cu iniţialele A, T, P elementele respective, urmate de o cifră între 1 şi 3, care reprezintă evoluţia de la stadiul de nedezvoltare la stadiul adult. Această notaţie va deveni familiară şi unitară, după un număr relativ mic de cazuri, fiind deosebit de facilă şi clară. Eventualele asimetrii sau aspecte deosebite se vor nota separat, în dreptul fiecărei iniţiale. Menarha se va nota prin prezent sau absent şi se va menţiona data.

Un al doilea chenar va menţiona perimetrul toracic, înălţimea şi greutatea la examenul întocmirii fişei şi la fiecare consultaţie, dacă acestea nu sunt prea dese. Aceste notaţii sunt utile dacă spaţiul dintre ele este de cel puţin 3–6 luni (336).

Examenul clinic local, contrar celor ce suntem tentaţi iniţial să credem, este un examen facil. El cuprinde trei timpi principali ai examinării, după D. Sersiron, întemeietorul primului cabinet de ginecologie infantilă la Maternitatea Bretonneau din Paris, sub îndrumarea prof. P. Morin. Copilul este culcat pe masa de examen, se fixează sursa de lumină, se desfac şi se îndepărtează picioarele care se flectează pe abdomen, în timp ce se discută cu copilul şi i se explică faptul că examenul va fi nedureros şi mai ales se insistă asupra duratei extrem de scurte a acestuia. În acest timp, prima fază, inspecţia, se consumă aproape neobservată. Mâna dreaptă a examinatorului trece între cele două coapse, iar mâna stângă desface labiile mari cu vârful degetelor. Este vorba de un gest sigur şi precis, care pune în evidenţă

Scanned with OKEN Scanner

vestibulul vulvar. Se execută o uşoară presiune în jos, deoarece numai tracţiunea laterală pune în tensiune furşeta antrenând de cele mai multe ori apariţia unor fisuri, foarte dureroase, care vor compromite continuarea examenului.

Odată cu îndepărtarea labiilor mari, se desfac şi labiile mici, urmând mişcarea degetelor examinatorului. În acest moment se realizează inspecţia meatului şi a himenului. După câteva secunde, o uşoară presiune face ca orificiul himenal să apară evident. Acest orificiu poate avea numeroase forme anatomice: circular, semilunar, cribiform, în pungă de tabac, regulat sau neregulat, orificiu dublu etc. Important este să nu facem un examen superficial şi să nu lansăm ideea unei imperforaţuii de himen, înainte de a încerca o cateterizare a acesteia. Cateterizarea poate fi uneori dificilă, necesitând urmărirea unui traiect în „Z". Trebuie reţinut faptul că manevrând cu blândeţe, gestul nu va fi nici dureros, nici periculos. Imperforaţia reală de himen se descoperă de obicei cu ocazia primelor manifestări pubertare când suntem solicitaţi fie pentru un mucocolpos, fie pentru un hematocolpos cu falsă amenoree. Aceste cazuri sunt însă extrem de rare.

Inspecţia trebuie să deceleze aspectele inflamatorii, hiperemii locale, existenţa secreţiilor la nivelul vestibulului sau a şanţurilor interlabiale. Se urmăreşte şi aspectul meatului urinar, care poate fi uneori hiperemic, edemaţiat sau prezentând diferite modificări vizibile.

Al doilea timp al examenului constă în tracţionarea în sus a capişonului clitoridian şi în inspectarea clitorisului. Acest gest se execută tot cu mâna stângă, rapid şi sigur, şi urmăreşte să evidenţieze existenţa unor microaderenţe între capişon şi clitoris, depozite de secreţii şi mai ales să facă diagnosticul corect al unei hipertrofii clitoridiene.

De multe ori, pliurile capişonului pot fi dezvoltate în exces, dând impresia falsă a unei hipertrofii. Depozitele de secreţii de la acest nivel pot fi vechi şi aderente, realizând microcalculi care trebuie îndepărtaţi cu o compresă. Aceste secreţii vechi şi organizate, prin iritaţia permanentă pe care o produc, sunt sursa iniţială a unor diagnostice greşite, a unor leziuni de grataj suprainfectate şi în final a masturbaţiei la copil.

Al treilea timp important al examenului este verificarea mucoasei şi a suprafeţei cutanate perivulvare. Se apreciază existenţa unui eritem, a unor escoriaţii, herpes, impetigo sau vegetaţii veneriene, care se pot întâlni chiar şi la copii sub 1 an.

Se inspectează tegumentele anovulvare şi perianale, care pot da indicaţii asupra unei parazitoze.

Tuşeul rectal face parte integrantă din examenul complet în ginecologia infantilă. Acesta se practică cu indexul sau auricularul lubrefiat cu vaselină, care trebuie să se găsească în permanenţă în cabinet. Faţa palmară a mâinii examinatorului priveşte în sus. Degetul se introduce lent şi profund până când se simte colul uterin anterior. Se examinează cu blândeţe şi se caută să se repereze forma şi mărimea uterului, a anexelor şi spaţiului periuterin. Anexitele la fetiţe sunt rare, dar există, prof. Tr. Rebedea comunicând un caz de anexită chistică etichetată şi operată ca apendicită, iar autorii francezi publicând două cazuri de salpingită acută la fetiţe impubere.

După examinarea uterului şi a zonelor anexiale degetul se extrage din rect, exprimând vaginul şi exteriorizând conţinutul vaginal la vulvă. Acest gest pune diagnosticul de componentă a vulvitelor, afecţiunea cea mai frecventă la fetiţe

Scanned with OKEN Scanner

În acest moment examenul clinic este terminat. Dacă este cazul, în funcţie de vârstă, se va examina şi sânul. În afara notaţiei ATP se va afectua şi o palpare atentă, se va înlătura teama copilului sau a mamei asupra asimetriei reale şi fiziologice între sâni, asimetrie care în perioada de creştere poate fi foarte marcată. Se vor efectua măsurători ale grosimii şi lăţimii cu banda metrică. La exprimarea mamelonului nu se găseşte secreţie.

Examenul se încheie prin recomandarea investigaţiilor imediate de laborator. Acestea privesc secreţia vulvară şi vaginală, examenul de urină, coprocultura şi, dacă este cazul, investigaţii hormonale, de coagulare, hemogramă şi probe complexe şi specifice.

În general, diagnosticul final trebuie să cuprindă şi rezultatul examenului citobacteriologic al secreţiei vaginale. Examenul sumar de urină şi urocultura ne sunt utile în elaborarea diagnosticului diferenţial şi în prescrierea tratamentului. Coprocultura şi examenul specific pentru parazitoza vaginală sunt indispensabile pentru diagnosticul etiologic, de cele mai multe ori stabilesc diagnosticul şi conduita. Alte investigaţii utile sunt: monitorizarea electroliţilor şi balanţa hidroelectrolitică, dozări ale 17-hidroxiprogesteronului şi cortizolului în sânge pentru depistarea insuficienţei de 21-hidroxilază, frotiu bucal, stabilirea cariotipului – toate acestea în cazurile de ambiguitate sexuală, ecografie etc. (336).

Din momentul consultaţiei şi până la elaborarea diagnosticului final, după obţinerea rezultatelor investigaţiilor, tratamentul va consta doar din igienă locală.

Afecţiunile genitale întâlnite în mod curent la fetiţe sunt:

- inflamaţiile, vulvovaginitele, întâlnite cel mai frecvent, şi afecţiunile legate de neestrogenizarea tractului genital;
- traumatismele;
- anomaliile congenitale;
- sângerările vaginale prepubertare şi tulburările menstruale peripubertare;
- tumorile genitale, afecţiunile psihosexuale etc.

• Vulvovaginitele şi afecţiunile legate de neestrogenizarea tractului genital

Epiteliul genital prepubertar este vulnerabil la agenţi iritanţi nespecifici şi dacă igiena este deficitară, riscul este reprezentat de microorganismele de la nivelul pielii şi flora intestinală; la rândul lor, jocurile copilăriei contribuie şi ele prin praf, nisip, atingere sau zgâriere locală sau prin îmbrăcăminte strâmtă, incomodă.

Simptomatologie. Fetiţele pot prezenta *disconfort* sau *durere* sau mai rar *leucoree*. O dată iritaţia apărută, durerea este perpetuată printr-un cerc vicios. La unii copii atingerea poate da naştere unei senzaţii de plăcere şi în acest fel vulvitele pot contribui la autostimulare excesivă.

În timpul examinării se va nota coexistenţa cu o eventuală afecţiune dermatologică (eczemă, lichen plan, psoriazis, lichen scleros) care se poate manifesta prin iritaţie vulvară. În timpul examinării se vor prevala probe pentru examenul secreţiei vaginale şi culturi cu antibiogramă.

Cel mai frecvent, în culturi sunt prezenţi germeni nespecifici şi contaminări cu agenţi coliformi.

Scanned with OKEN Scanner

Igiena precară contribuie la creşterea incidenţei germenilor de la nivelul intestinului, chiar şi în cazuri asimptomatice.

Infecţiile urinare sunt frecvent urmate de contaminarea vaginală, picăturile de urină care pătrund în vagin putând determina mirosuri neplăcute şi alterarea culturilor. Candidoza este neobişnuită la copilul prepuberal şi dacă este rebelă la tratament, se va efectua un screening pentru glicozurie.

Gonococul şi chlamidiile, care determină boli cu transmitere sexuală, vor fi de asemenea cercetate.

Gardnerella necesită investigaţii suplimentare. Dacă există o secreţie vaginală francă sau sangvinolentă, se va recurge la folosirea vaginoscopului pentru a depista un eventual *corp străin* sau leziuni locale.

Majoritatea corpilor străini intră în vagin în cursul jocului sau toaletei.

Anamneza atentă şi minuţioasă este necesară, deoarece de multe ori copilul nu este conştient de prezenţa corpului străin.

Cele mai frecvente corpuri străine sunt *fragmentele de ţesătură*, apoi *obiecte metalice sau obiecte din material plastic*. Acestea vor fi extrase cu atenţie, după care se va practica o spălătură blândă cu ser fiziologic şi se vor examina cu atenţie şi fundurile de sac vaginale şi regiunea suprapubiană, unde poate exista un corp străin.

Condilomul acuminat este din ce în ce mai des semnalat la copii şi se poate manifesta prin veroucozităţi genitale sau sângerare. La copii, condiloamele au un aspect proliferativ, mai frecvent decât aspectul uscat, verucos, observat la adult şi se transmit de obicei perinatal.

Herpesul genital se poate prezenta sub forma unor ulceraţii foarte dureroase la nivelul vulvei şi este utilă determinarea tipului de herpes.

Infestările cu paraziţi intestinali sunt sugerate de pruritul nocturn şi pot fi diagnosticate prin raclarea regiunii perianale cu o bandă de celofan în timpul nopţii, utilă fiind şi coprocultura.

• *Conduită.* Măsurile locale şi simptomatice se folosesc pentru a diminua iritaţia şi a combate pruritul.

Ştergerea corectă după toaletă, pentru a evita contaminarea spre vagin, băi locale de 2–3 ori pe zi, băi nocturne cu tărâţe şi frecventa schimbare a lenjeriei de bumbac pot contribui la reducerea simptomelor.

O cură scurtă de topice cu estrogeni poate fi utilă în vulvovaginitele genitale, combătând pruritul şi leziunile asociate.

Tratamentul cu antibiotice este ideal şi va fi instituit în funcţie de germenul identificat, iar dacă este posibil, în funcţie de antibiogramă.

Leucoreea fiziologică. La fetiţa prepubertară, o secreţie vaginală este cel mai frecvent fiziologică, datorită carenţei de estrogeni.

O eventuală infecţie trebuie confirmată numai de către laborator, prin examenul secreţiei vaginale şi culturi de antibiogramă, folosirea pudrelor, cremelor sau a amestecurilor cu rol de a usca, putând exacerba suferinţa prin pruritul local.

Aglutinarea labiilor apare frecvent la copilul neestrogenizat. În etiologia agluti-nării labiilor sunt incriminate iritaţia produsă de urină, infecţia şi lezarea tegumentelor, în urma cărora rezultă un ţesut fibros de legătură. La procesul de aglutinare participă şi celulele epiteliale scuamoase, care cresc şi formează o punte.

Procesul apare de obicei la comisura anterioară şi se poate extinde spre clitoris.

Scanned with OKEN Scanner

O mică deschidere punctiformă poate fi tot ce se observă pentru a permite eliminarea urinei.

• *Conduită.* Netratată, afecţiunea se rezolvă spontan, prin creşterea titrului hormonal la pubertate.

Până la pubertate însă, un tratament foarte eficace şi uşor de efectuat constă în aplicarea nocturnă a unei creme cu estrogeni pe linia de aglutinare, timp de 2 săptămâni.

Tratamentul va fi continuat cu igiena locală, fiind recomandată baia nocturnă cu un emolient pentru igiena şi hidratarea pielii.

• Traumatismele

Traumatismele prin cădere, prin încălecare, reprezintă cauza cea mai frecventă a traumatismelor genitale la fetiţe şi cu un vârf sezonier primăvara, când încep să se plimbe cu bicicleta. Majoritatea traumatismelor se produc la nivelul vulvei. Traumatismele penetrante vaginale pot provoca afecţiuni majore intraabdominale, cu exteriorizare minoră. Primul pas în evaluarea generală incluzând semnele vitale, este o examinare atentă în timpul evidenţierii eventualului traumatism şi în alte zone ale corpului, ale organismului, în special în regiunea abdominală, unde va fi completată şi cu un tact rectal. Pentru reducerea disconfortului în aria traumatismului va fi aplicat un gel sau o soluţie de xilină care se lasă pe loc câteva minute pentru a anestezia ţesuturile perineale.

Dacă sângerarea împiedică vizualizarea, se va efectua o spălătură, o irigaţie blândă cu ser fiziologic.

Sângele provenind dintr-o ruptură periuretrală se poate acumula în vagin şi se poate confunda cu o sângerare vaginală. Dacă se suspectează o ruptură a uretrei, nu se va introduce un cateter, deoarece acesta poate exarcerba afecţiunea, un consult ginecologic fiind de recomandat.

• *Conduita.* În hematoamele labiilor mici sunt suficiente o pungă de gheaţă şi un pansament compresiv.

Hematoamele extinse vor fi evacuate şi vasele care sângerează vor fi ligaturate sub anestezie generală.

• Anomaliile congenitale

Ambiguitatea genitală, care reclamă un răspuns imediat, poate rezulta din masculinizarea fetiţei, ingestia exogenă hormonală, sau supraproducţia maternă sau fetală de androgeni. De asemenea, poate rezulta din virilizarea incompletă a băieţilor, insensibilitatea la hormoni, disgenezie gonadală sau anomalii cromozomiale.

Primul pas este identificarea clinică a structurilor perineului.

Din investigaţiile paraclinice, foarte utilă este ecografia pentru identificarea structurilor müllerieme.

În evaluarea unui copil cu ambiguitate genitală, vor fi monitorizaţi electroliţii şi balanţa hidroelectrolitică, vor fi corectaţi în sânge 17-hidroxiprogesteronul şi cortizolul pentru stabilirea unei eventuale deficienţe de 21-hidroxilază. Trebuie luate

Scanned with OKEN Scanner

în considerare şi formele rare de hiperplazie adrenală. Important este şi de a stabili dacă tractul genital al copilului este capabil să răspundă la androgeni.

Frotiul bucal nu este relevant şi de aceea se va determina cariotipul.

Sexul genital va fi stabilit în funcţie de cariotip.

• *Conduita*. Orice act chirurgical care poate fi efectuat va fi prompt încercat, astfel încât copilul să arate în concordanţă cu sexul stabilit.

Excepţie face crearea unui neovagin, care va fi amânată până la adolescenţă, din cauza posibilităţii crescute de stenozare.

Agenezia vaginală, în etiologia căreia sunt incriminate o varietate întreagă de cauze, este foarte rară, având o incidenţă de 1/5 din fetiţele nou-născute.

Afecţiunile se manifestă la adolescenţă cu amenoree la o tânără fată care, de altfel, a avut o creştere şi dezvoltare pubertară normale.

Ecografia pelvină va identifica ovarele, care sunt situate lateral şi superior de locul obişnuit, ca şi o condensare de ţesut în regiunea ligamentului rotund, descrisă ca un uter hipoplazic.

Rezistenţa la androgeni se poate prezenta de asemenea ca o agenezie vaginală şi trebuie corect diagnosticată din cauza riscului de gonadoblastom apărut pe o gonadă nemigrată.

Testosteronul seric, LH, FSH, sunt crescute la aceste fetiţe, dar investigaţia de bază rămâne cariotipul.

• *Conduita*. Dacă femeia are un cariotip XXY, va trebui efectuată o gonadectomie de protecţie.

Sunt încă dezbateri importante dacă pacienta şi familia trebuie informate în legătură cu diagnosticul, unii medici optând pentru ascunderea diagnosticului, pentru evitarea traumelor psihice, alţii fiind partizanii prezentării adevărului, cu atât mai mult cu cât pacienţii şi familiile acestora astăzi au acces la informaţia medicală.

La pacientele cu agenezie vaginală se va recurge la intervenţie chirurgicală pentru a crea un neovagin, intervenţie care trebuie practicată la adolescenţă, pentru a evita o stenozare.

Himenul imperforat. O imperforaţie a himenului poate fi depistată chiar de la naştere, la nou-născut, prin examinarea clinică sau prin decelarea unui mucocolpos. Într-un himen imperforat, membrana trebuie să fie foarte subţire, translucidă, mobilă la presiunea exercitată abdominal. Un himen imperforat trebuie deosebit însă de la alte anomalii vaginale. Mucocolposul se prezintă ca o membrană albicioasă, iar hematocolposul are o culoare neagră datorită sângelui alterat în spatele himenului. În caz de dubiu, tactul rectal va detecta marginea superioară.

Dacă nu sunt detectate în copilăria timpurie, manifestările himenului imperforat rămân mute până la pubertate, când se poate manifesta prin hematocolpos.

Chistul vaginal poate fi confundat cu un mucocolpos în copilărie. Dacă se poate, se introduce un cateter urinar în vagin pe lângă chist, un asistent trebuind să tragă blând de labii pentru o vizualizare mai bună.

O ecografie este utilă, confirmând diagnosticul, puncţia aspiraţie nefiind de recomandat, din cauza unei eventuale infecţii secundare.

Scanned with OKEN Scanner

- **Sângerările vaginale prepubertare şi tulburările menstruale peripubertare**

Sângerarea vaginală prepubertară. *Sângerarea vaginală la nou-născut* este adesea fiziologică datorată prăbuşirii estrogenilor materni. Dovada cauzei hormonale a sângerării este prezenţa galactoreei şi congestionarea mucoasei vaginale palide.

Pubertatea precoce poate debuta cu o sângerare vaginală, deşi dovezile unei maturări precoce vor preceda sângerarea şi vor fi evidenţiate la o examinare clinică.

În prezenţa unei mucoase vaginale palide, slab estrogenizată, citologia vaginală va confirma cauza hormonală.

Pubertatea precoce tranzitorie poate fi întâlnită ca răspuns al unui chist ovarian funcţional şi sângerarea vaginală se poate opri prin resorbţia chistului.

La fel, va fi luată în consideraţie şi o eventuală ingestie de estroprogestative de către copil, ca şi tumorile ovariene care pot produce o pseudopubertate precoce.

O sângerare vaginală obligă şi la examinarea vaginului, avându-se în vedere prezenţa unui corp străin sau a unei tumori vaginale.

Vor fi excluse şi alte afecţiuni ca cistita, care poate provoca sângerarea, dar aceasta este însoţită de poliurie şi disurie, ca şi un prolaps uretral, prezent la fetiţele de 4–6 ani.

Unele dintre aceste sângerări răspund bine la topicele cu estrogeni şi măsuri de igienă, iar altele care peristă reclamă tratament chirurgical.

Afecţiunile vulvare pot fi o cauză de sângerare, ca lichenul scleros, care poate provoca fisuri şi sângerări în pielea perigenitală.

În fine, vor fi luate în considerare şi traumatismele şi un eventual abuz sexual.

Tulburările menstruale peripubertare, în special tulburările prin exces, sunt frecvente la adolescente.

Sângerarea este cel mai adesea urmarea stimulării endometrului prin ridicarea nivelului de estrogeni la pubertate, fără ovulaţie. Primele cicluri sunt anovulatorii, până când feed-back-ul este bine stabilizat.

Alte cauze de sângerări excesive, neregulate sau aciclice, care trebuie avute în vedere, sunt tulburările de coagulare, afecţiunile metabolice, neoplaziile şi sarcina.

Anamneza trebuie să adune relaţii despre prima menstruaţie, regularitatea ciclului, sângerările anormale, activitatea sexuală, modificările de greutate, durata somnului etc.

Dintre investigaţiile paraclinice sunt utile numărătoarea hematiilor şi trombocitelor, TS, TC, timpul de protrombină, un eventual test de sarcină, o ecografie.

Sângerările atipice pot releva un cancer incipient, iar leucemia şi purpura trombocitopenică idiopatică pot debuta cu sângerări.

Cauzele metabolice ale sângerărilor care pot fi întâlnite la adolescente sunt diabetul zaharat, hiper- şi hipotiroidismul, glicozuria şi screeningul funcţiei tiroidiene fiind indicate la o adolescentă cu stări de sângerare disfuncţionale. Şi o hiperprolactinemie trebuie luată în considerare, deoarece se poate asocia cu oligomenoree sau amenoree.

Sângerările pot apărea şi în prima parte a *sarcinii*, fiind un semn care atrage atenţia asupra unui avort spontan sau unei sarcini ectopice. Pentru adolescente,

Scanned with OKEN Scanner

una dintre problemele primordiale rămâne o sarcină neplanificată, în ciuda metodelor contraceptive. Adolescentele tind să întrerupă tratamentul hormonal pentru câteva luni după o perioadă de activitate sexuală, mai mult decât femeile adulte, asumându-şi, astfel, un risc major.

• *Conduita.* Dacă investigaţiile au stabilit că sângerarea are o cauză hormonală, se procedează la administrarea de contraceptive orale monofazice, după ce s-a stabilit că nu există contraindicaţii pentru folosirea acestora.

Estroprogestativele se administrează 2 la 6 ore, până ce sângerarea este sub control, apoi o pilulă pe zi până ce se termină toată folia.

În caz de sângerare abundentă, cu semne de instabilitate hemodinamică şi hemoglobină sub 9 g, se va proceda la reechilibrare hidroelectrolitică şi, bineînţeles, la controlul hormonal al sângerării.

Dacă sângerarea persistă, se trece la examinarea sub anestezie generală, dilataţie şi chiuretaj uterin pentru a exclude o patologie organică.

Legat de sângerările cauzate de o eventuală sarcină, obiectivul medicului este acela de a reduce pe cât mai mult posibil incidenţa sarcinilor nedorite.

În această ordine de idei, cabinetelor de contracepţie le revine un rol important.

Teama că părinţii ar putea fi informaţi că au devenit active din punct de vedere sexual le determină pe adolescente la o atitudine necorespunzătoare şi de aceea asigurarea confidenţialităţii este esenţială. Dacă părinţii suportă ideea ca adolescenta să folosească anticoncepţionale, este de mare ajutor. Alţi părinţi însă nu sunt de acord cu faptul că adolescentele sunt sexual active, dar alternativa unui act sexual neprotejat îi face să accepte faptul că este mai bine pentru copil să fie în siguranţă. Adolescentele care au început să folosească anticoncepţionale orale trebuie sfătuite de către medic cum să le utilizeze, cum să evite orice eroare de folosire, ce efecte adverse au etc. Toate aceste sfaturi au o mare importanţă, nerespectarea lor sau întreruperea anticoncepţionalelor conducând la riscul unei sarcini nedorite, cu toate consecinţele care decurg din această situaţie.

Într-adevăr, sarcina la adolescente este un fenomen sociologic complex, cu implicaţii obstetricale deosebite. Literatura de specialitate, mai ales cea anglo-saxonă, arată că spre deosebire de primiparele adulte, sarcina şi naşterea la adolescente, prin incompleta dezvoltare a organismului acestora, evoluează diferit, punând mari probleme obstetricianului. La această vârstă, maturizarea oganismului este insuficientă, atât în ceea ce priveşte sistemul nervos, starea psihică, cât şi prin incompleta dezvoltare a sistemului osos în general şi a bazinului în special, a cărui osificare definitivă are loc în jurul vârstei de 16 ani.

Pe aceste considerente, literatura de specialitate arată că sarcina la adolescentele sub 16 ani prezintă implicaţii diverse, de la incidenţa crescută a HTA de sarcină şi a formelor severe ale acesteia, preeclampsia şi eclampsia, la numărul crescut de naşteri premature, iar în cazul naşterilor la un procent ridicat de tulburări de dinamică uterină şi un număr sporit de intervenţii chirurgicale şi obstetricale (P. Vârtej).

Scanned with OKEN Scanner

- **Tumorile genitale**

Tumorile genitale, din fericire, sunt rare la tinerele fete, dar trebuie ţinut cont de faptul că pot fi cauze de sângerare.

Dintre tumorile genitale trebuie amintite:

– *tumorile ovariene*, care conduc la pseudopubertate precoce;

– *tumorile vaginale*, cea mai severă posibilitate care trebuie avută în vedere. Sarcoamele, care clasic se acompaniază de sângerări vaginale, se prezintă sub forma unor vezicule în ciorchine. O entitate subliniată recent de literatura de specialitate este *carcinomul vaginal* consecutiv administrării la mamă de stilbestrol, motiv care a dus la contraindicarea administrării acestor estrogeni în sarcină;

– *cancerul cervical* sau *de endometru* apare rar la grupele de vârstă tinere. O anamneză care relevă iregularitatea menstrelor, metroragii sau un debut sexual precoce sunt factori de risc care conduc la aceste suspiciuni.

Iată, pe scurt, principalele afecţiuni care se întâlnesc în ginecologia infantilă, subspecialitate bine conturată astăzi, care trebuie bine cunoscute atât de specialistul obstetrician ginecolog, cât şi de medicul de medicină generală, medicul de familie.

2. Menopauza

Prin menopauză se înţelege ansamblul de fenomene care însoţesc încetarea activităţii ovariene.

Altfel spus, menopauza (*mens* = lună, *pausis* = poprire) înseamnă încetarea definitivă a menstruaţiei, fiind o perioadă care se întinde între perioada de activitate sexuală şi cea de repaus sexual complet. Vârsta obişnuită a instalării menopauzei este dificil de apreciat, în medie survenind între 45–55 ani. Menopauza poate surveni însă şi precoce, sub 40 de ani sau peste 55 de ani, menopauza tardivă.

De obicei, dispariţia menstruaţiei este precedată de o perioadă de neregularităţi menstruale (în care polimenoreea alternează cu amenoreea), *premenopauza care durează 2–4 ani.*

A. Fiziologia menopauzei

Clasic, Zondek descrie patru faze ale menopauzei:

• *faza I – hiperhormonală*, polifoliculinică, se caracterizează prin creşterea marcată a estrogenilor, creştere rezultată de fapt din acumulare, nefiind contrabalansată de progesteronul care lipseşte. Într-adevăr, în această fază, caracteristică este înlocuirea ciclurilor luteale ale vârstei adulte, prin cicluri aluteale. Mucoasa uterină prezintă o hiperplazie glandulochistică, cauza unor sângerări importante;

• *faza II – hipohormonală*, oligofoliculinică, începe când secreţia hormonală a ovarului devine insuficientă pentru a asigura proliferarea endometrului şi apoi sângerarea;

• *faza III – poligonadotropă*, constituie de fapt o reacţie a hipofizei la deficienţa funcţiei ovariene. Cantitatea de estrogeni este atât de scăzută, încât nu mai poate frâna acţiunea hipofizei anterioare care va secreta în exces FSH, dar în egală măsură

şi alţi hormoni tropi hipofizari ca ACTH şi TSH, care vor determina o hiperfuncţie a glandelor respective (corticosuprarenala şi tiroida);

• *faza IV – oligohormonală* sau bătrâneţea, se caracterizează prin dispariţia completă sau aproape completă a oricărei funcţii hormonale, este stadiul de involuţie, de senescenţă. Oprirea menstruaţiei corespunde unei pierderi a funcţiei de reproducere prin dispariţia foliculilor primordiali ai parenchimului ovarian şi prin modificarea secreţiilor steroidiene. Cauza propriu-zisă a dispariţiei, a rarefierii foliculilor primordiali ovarieni nu este cunoscută, un oarecare rol avându-l tulburările vasculare, ca şi determinismul genetic.

Studii recente au demonstrat prezenţa receptorilor de gonadotropine (FSH şi LH) pe structurile ovariene şi diminuarea acestora în postmenopauză, acest mecanism putând explica insensibilitatea ovariană în această perioadă.

În premenopauză, iregularitatea ciclurilor a fost studiată de către Sherman şi Koreman. După aceşti autori, ciclurile se scurtează progresiv (la 18–21 zile), faza foliculară devine foarte scurtă (8 zile) şi durata corpului galben, iniţial normală, va diminua. Inhibina este o substanţă proteică formată din două subunităţi, izolată din lichidul folicular la diferite specii animale, inclusiv la om. Sinteza inhibinei este efectuată în celulele granuloase – acţiunea sa inhibitorie exercitându-se în special asupra FSH şi mai puţin asupra LH.

Rarefierea foliculilor diminuează nivelul inhibinei circulante. În consecinţă, FSH nu mai este inhibat şi va fi secretat în exces, LH rămânând normal.

Creşterea de FSH are un dublu efect:

– accelerează maturarea foliculilor restanţi, scurtând deci faza foliculară;

– creşte nivelul circulant al estradiolului (E_2) care nu este contrabalansat de către progesteron, corpul galben fiind insuficient – ceea ce explică dezechilibrul estroprogestativ.

Mai târziu, existând doar câteva peak-uri asincrone de LH, ovulaţiile devin din ce în ce mai rare, înainte de a dispărea. Ciclurile sunt neregulate, adesea anovulatorii, cu un corp galben inadecvat, dezechilibrul estroprogestativ se accentuează. Gonadostimulinele, în prezenţa rezistenţei periferice ovariene, cresc, la început doar FSH, izolat, apoi FSH şi LH. Când se instalează *menopauza* carenţa în inhibină este completă, valorile serice de LH şi FSH cresc, studii recente relevând o creştere a GnRH în plasmă şi urină.

Cât priveşte modificările în secreţiile ovariene, în perioada de activitate genitală, ovarul secretă 90% din E_2 circulant şi o cantitate mică de E_1 (estrona) ca şi o cantitate de testosteron (T). Principalul androgen secretat este delta 4, androstendionul (A) care este convertit în periferie atât în T, dar şi în E_1.

La femeia în menopauză, poate persista şi o secreţie estrogenică (mai mult sau mai puţin timp) în special de E_1, nivelul E_1 circulant fiind superior lui E_2 (estradiolului). E_1 (estrona) provine în special din conversia periferică a A de origine suprarenală, aportul stromei corticale ovariene fiind mai mic la nivelul ficatului şi al ţesutului adipos, ceea ce poate explica semnele de hirsutism atribuite corticosuprarenalei. Mecanismul neuroendocrin implicat în modificările de la nivelul structurilor centrale

Scanned with OKEN Scanner

ca urmare a carenţei în estrogeni constă în reducerea tonusului dopaminergic, creşterea tonusului noradrenergic, asociat cu o scădere a activităţii opioidergice şi dereglarea sistemului serotoninergic (148).

B. Studiul clinic

În menopauză, tabloul clinic este polimorf, o cercetare efectuată de International Health Foundation asupra a 2 000 de femei arătând că cele mai frecvente acuze sunt:

- creşterea în greutate = 60%;
- bufeuri (valuri de căldură) = 55%;
- oboseala = 43%;
- depresiunea psihică = 30%;
- insomnia = 32%.

Doar 14% din femei nu se plâng de nici un simptom, iar 72% declară că oprirea menstruaţiei este un avantaj, căci nu se mai tem de sarcină.

Menopauza se manifestă prin *două semne funcţionale*:

a. *oprirea menstruaţiei* poate să se instaleze şi brusc, de obicei este precedată de o perioadă de neregularităţi menstruale, în care polimenoreea alternează cu perioade de amenoree. Uneori, o ultimă menstruaţie poate apărea la câteva luni după oprirea regulei, fiind necesar un interval de un an pentru a afirma diagnosticul de menopauză;

b. *valurile de căldură* survin atât ziua, cât mai ales noaptea. Bufeurile (valurile de căldură) sunt de fapt accese de vasodilataţie cutanată, uneori generalizată, alteori localizată la faţă, la partea superioară a toracelui, putând fi însoţite şi de sudaţii. Bufeurile pot fi acompaniate şi de tulburări neurovegetative, parestezii ale membrelor, crampe, cefalee, vertije, anxietate.

Patogenia bufeurilor este foarte discutată, fiind atribuită fie unei hipersecreţii a hipofizei anterioare sau, cel mai plauzibil, carenţei estrogenice secundare la nivelul structurilor centrale.

Această carenţă estrogenică poate induce:

- modificări ale monoaminelor = creşterea dopaminei, diminuarea noradrenalinei;
- eliberarea de prostaglandine cu acţiune vasomotoare (212).

Examenul obiectiv evidenţiază atât la nivelul aparatului genital (vulvă, uter şi sâni), cât şi la nivelul ansamblului organismului (piele, psihic, comportament) semne care traduc scăderea nivelului de estrogeni, carenţa estrogenică.

Deoarece vârsta instalării menopauzei este şi vârsta bolii canceroase, se impune un examen complet şi minuţios, pentru a decela eventualii factori de risc, în special pentru cancerul de sân. În acest scop sânii vor fi palpaţi cu minuţiozitate, se vor examina vulva şi perineul, ca şi abdomenul, ficatul, hipogastrul, lojile lombare.

Examenul colului va fi făcut cu atenţie, recurgând şi la frotiurile de depistare, iar tactul vaginal va aprecia volumul uterului şi existenţa unei mase anexiale.

C. Manifestări patologice

• ***Hemoragiile uterine*** survin înainte de menopauză, în lunile care o preced. Acestea sunt menstruaţii anormale, abundente şi prelungite, în timp ce ritmul regulilor se modifică. Ele corespund anomaliilor endometrului, care poate fi hiperplazic, sau uneori unui folicul persistent. Aceste tulburări sunt legate de existenţa unor foliculi

Scanned with OKEN Scanner

anormali, persistenţi sau chiar chistici, dar pot fi legate şi de modificările peretelui muscular, care devine fibros, a vaselor mai mult sau mai puţin alterate sau chiar de tulburări locale ale coagulării sangvine. Simptom de mare valoare şi sinonim cu cancerul, până la proba contrarie, hemoragia uterină necesită o serie de examene complementare, mai ales în caz de obezitate, diabet sau hipertensiune arterială şi antecedente familiale de cancer endometrial şi anume:

– frotiuri cervico-vaginale de depistare sau o aspiraţie endometrială;

– biopsie de endometru;

– eventual o histerosalpingografie pentru a elimina sau confirma un cancer de endometru.

• *Tulburările pelvine* rezultând din atrofia debutantă:

– modificarea staticii pelvine;

– incontinenţa de urină, acompaniind involuţia genitală;

– atrofia urogenitală: atrofia vulvară, sursă de distrofie şi de prurit, atrofia vaginală cu *dispareunie* sunt în raport direct cu carenţa estrogenică, dar şi cu absenţa vieţii sexuale (sperma conţine estradiol într-o concentraţie suficientă pentru a întreţine troficitatea vaginului).

Uterul scade în volum, se asistă şi la o involuţie a uretrei şi a vezicii, cu fenomene de cistită atrofică, care nu sunt, în fond, decât cistalgii, cu urine clare, în care tratamentul cu antibiotice este insuficient şi absurd.

• *Manifestările generale* mai importante sunt:

– *tulburările metabolice şi endocrine* – perturbarea metabolismului lipidic, obezitate, modificări ale tiroidei, hirsutism. În menopauză se observă o hipercolesterolemie şi hiperlipemie, asociate la o hiperglicemie relativă şi obezitate. La fel, frecvenţa hipotiroidiei paucisimptomatice prin tiroidită autoimună este frecventă la această vârstă, de unde necesitatea dozării TSH. Funcţia suprarenaliană şi ovariană androgenică persistentă explică şi apariţia constantă a semnelor de virilizare;

– *tulburările cardiovasculare: HTA*, ateroscleroză coronariană. Complicaţiile cardiace (angor şi infarct de miocard), statistic mai frecvente la bărbaţi înainte de vârsta de 50 de ani, devin din ce în ce mai frecvente la femeia în menopauză, la 10 ani după oprirea menstruaţiei ştergându-se orice diferenţă între sexe. Estrogenii administraţi ca tratament substitutiv hormonal scad la jumătate riscul cardiopatiilor la femeie;

– *tulburările metabolismului fosfocalcic*, tulburări reumatologice: osteoporoza. Calciul şi fosforul sunt crescute în sânge, calciuria este crescută, grosimea corticalei osoase, apreciată radiologic, se diminuează. Recent, aparate de măsurare a densităţii osoase prin absorbţie bifotonică pot aprecia gradul de pierdere osoasă pentru fiecare femeie la menopauză.

Aceste fenomene sunt date de o creştere a activităţii parathormonului asupra osului, creştere legată de deficitul în estrogeni. Într-adevăr, estrogenii inhibă acţiunea parathormonului asupra osului şi cresc absorbţia calcică intestinală.

Alterarea metabolismului fosfocalcic are drept consecinţă creşterea riscului fracturilor, o formă particulară gravă la persoanele în vârstă fiind fractura de col femural.

– *modificările cutanate*: pielea devine plisată, îşi pierde elasticitatea, scade grosimea epidermei şi fibrele elastice dispar, apar riduri. Sânii descresc în volum, se produce o involuţie a grăsimii acestora. Dacă patologia benignă (mastoza) este

Scanned with OKEN Scanner

nesemnificativă la această vârstă, după 70 de ani, un nodul de sân este practic totdeauna cancer;

– *tulburările neuropsihice*: 43% din femeile la menopauză se plâng de oboseală, 30% de depresiune psihică, 32% de insomnii – tulburări care ajung până la veritabile modificări de comportament (212).

D. Tratament

De la început trebuie subliniat faptul că menopauza nu trebuie considerată ca o fatalitate, ci o perioadă de lungă durată, care comportă în timp grave consecinţe. Din acest punct de vedere, medicului îi revine un rol important, trebuind să informeze corect femeile asupra acestei perioade, care trebuie privită ca un fenomen natural.

a. Tratamentul menopauzei este în primul rând substitutiv, deci hormonal.

Asupra necesităţii tratamentului în menopauză, astăzi nu mai este nici un dubiu, singura problemă care se pune fiind **cum se tratează menopauza**.

Schema clasică propusă – progesteron înainte de 50 de ani, estrogeni după 50 de ani, rămâne valabilă. Dar această schemă nu trebuie să fie stereotipă, ci în funcţie de vârstă şi mai ales de patologia asociată, prima etapă înainte de a începe tratamentul fiind stabilirea contraindicaţiilor tratamentului hormonal, dominate de riscul carcinologic mamar. Lunga latenţă clinică a cancerului – noţiunea de hormonodependenţă a cancerului mamar – impune o mare prudenţă.

Anamneza, un examen mamar minuţios şi mamografia vor permite stabilirea contraindicaţiilor hormonoterapiei nu numai la femeile cu antecedente personale de cancer de sân, dar şi la cele din categoria de „risc crescut" de neoplasm mamar (mastoze, noduli mamari neverificaţi chirurgical, antecedente familiale de cancer la sân).

La fel, studiul antecedentelor, ca şi examenul clinic şi examenele biologice curente vor permite depistarea eventualelor contraindicaţii legate de starea uterului, starea aparatului cardiovascular sau o patologie cronică evolutivă (ca lupusul eritematos diseminat) sau o tumoră hipofizară (obezitatea reclamând o atenţie sporită).

Cunoscute fiind contraindicaţiile, poate fi propusă urmatoarea schemă de tratament:

– în faza de premenopauză, progesteron sau progestative în a doua jumătate a ciclului (medroxiprogesteron, 1 comprimat de 10 mg pe zi – 10 zile din a 14-a zi a ciclului menstrual);

– în faza de menopauză confirmată se vor prescrie ciclic un estrogen (etinilestradiol – 1 comprimat de 0,02 mg, 21 de zile din 28, asociind obligatoriu în ultimele zile de tratament un progestativ (medroxiprogesteron, 1 comprimat de 10 mg pe zi) fie progesteron natural ca Utrogestanul sau un derivat de 19 nortestosteron (Linestrenol sau Orgametril), 1 comprimat de 5 mg/zi, asociere necesară pentru diminuarea incidenţei cancerului de endometru.

Tratamentul hormonal de substituţie (THS) reduce tonusul noradrenergic, creşte activitatea dopaminergică şi activitatea neuronală opioidergică, la fel face şi o profilaxie a osteoporozei, crescând densitatea osoasă şi o profilaxie a bolilor cardiovasculare.

Scanned with OKEN Scanner

De notat că la femeile obeze, la cele cu hipertensiune arterială sau diabet se vor prefera derivaţii de progesteron şi progesteronul natural, ca Utrogestanul, 2 capsule pe zi, derivaţii nonsteroizi având şi efecte metabolice nedorite.

ESTROGEN	Pauză	PROGESTATIV	Pauză
1–21 zile		11–21 zile	

Schema terapeutică propusă pentru tratamentul menopauzei (după A. Basdevant, B. Guy-Grand).

Această schemă de tratament propusă se adresează în egală măsură atât hemoragiilor uterine, cât şi bufeurilor – osteoporoza şi tulburările metabolismului fosfocalcic fiind mai puţin influenţate. Într-adevăr, estrogenii, în dozele obişnuite, sunt suficienţi pentru a suprima hemoragiile şi bufeurile, dar insuficienţi pentru normalizarea bilanţului calcic, suprimarea durerilor osoase şi scăderea riscului fracturilor. De aceea se poate recurge şi la administrarea de calciu (2 g/zi) asociat cu un derivat de vitamina D_3 ca alfa-calcidorul, două capsule de 0,25 mcg/zi, tratament care rămâne însă de eficacitate limitată. La fel, în terapeutică este imposibilă corijarea anomaliilor metabolismului lipidic prin administrarea de estrogeni în doze obişnuite, dozele mari crescând riscul aterosclerozei coronariene prin creşterea trigliceridelor. În aceste situaţii se recomandă administrarea de 17 β-estradiol pe cale percutană sau vaginală, care nu necesită intervenţia metabolis-mului hepatic, contrar administrării orale. Administrarea pe cale orală este prudent să se rezume doar la femeile care prezintă o stare metabolică şi vasculară normală. La fel, nu este de neglijat nici riscul tromboembolic al estrogenilor care cresc coagulabilitatea prin activitatea enzimatică (hepatică şi diminuarea sintezei antitrombinei III).

Amintim, cu titlu de informare, că unii autori (Varangot) administrează în hemoragiile uterine doze foarte mari de estrogeni, 10–14 zile în doze descrescânde, numai în scopul stopării menometroragiei (tratament paradoxal).

Acest tratament îşi are explicaţia în scăderea relativă a pragului hormonal, care facilitează rupturi în mucoasa hiperplazică, descuamare incompletă, prelungită, central având o puternică acţiune antigonadotropă, iar prin bucla de feed-back pot stimula deversarea de LHR preovulator (336).

Utili în tratamentul hemoragiilor uterine sunt şi androgenii nevirilizanţi, care pot potenţa acţiunea estrogenilor şi care, în plus, au şi o acţiune anabolizantă.

Tulburările vasomotorii neuropsihice şi vegetative pot beneficia şi de medicaţie hormonală asociată de tipul estrotestului (6 mg estradiol + 100 mg testosteron fenilpropionat) 1 fiolă i.m. la 5–6 săptămâni, riscul carcinogenetic nefiind însă de neglijat.

Tratamentul hormonal impune o atentă supraveghere anuală clinică şi biologică (metabolică). La fel, o mamografie înaintea începerii tratamentului este absolut necesară, apoi sistematic la 2–3 ani (v. schema de mai jos).

b. Tratamentul hormonal va fi completat cu:

– sedative centrale nehipnotice (hipotensoare minore, medicaţie antimigrenoasă);
– venotonice, hemostatice (calciu, vitamina K, derivaţi de ergotină);
– psihoterapie, repaus, regim igienodietetic, evitarea stresurilor, viaţa în aer liber.

Scanned with OKEN Scanner

EXAMENE	Debutul tratamentului menopauzei	La 6 luni	La 1 an
Examen ginecologic: tact vaginal + palparea sânilor	+	+	+
Frotiu cervico-vaginal şi endometrial	+		+
Mamografie	+		
Bilanţ glucido-lipidic (glicemie, colesterol, HDL colesterol, trigliceride)	+		+
Greutate şi tensiune arterială	+	+	+

Schema supravegherii tratamentului menopauzei (după Cl. Ribot, 1989).

În sfârşit, un tratament local, estrogenic, este util în tulburările trofice vulvare şi vaginale. Se dă preferinţă estriolului, fracţiune estrogenică necancerigenă, folosit în preparate magistrale sub formă de unguent sau ovule vaginale:

Rp/Estriol 1 mg
Vitamina A 75 000 u.i.
Metronidazol 0,250 g
Butir cacao q.s. pentru un ovul
ASS nr. X.

Osteoporoza şi tratamentul hormonal substitutiv al menopauzei, foarte important pentru calitatea vieţii, vor fi tratate mai amănunţit în cele ce urmează.

3. Senescenţa

Senescenţa apare după vârsta de 70 de ani, fiind marcată de o serie de modificări fizice şi psihice. În sfera genitală se constată atrofia şi dispariţia caracterelor sexuale secundare, ca urmare a lipsei de activitate a ovarelor. Uneori senescenţa apare precoce şi se asociază cu ateromatoza. Din punct de vedere anatomo-patologic, toate ţesuturile involuează progresiv, parenchimul fiind înlocuit cu ţesut conjunctiv, constatându-se şi involuţia habitusului general: pielea, trăsăturile feţei, privirea, mersul, silueta. O dată cu modificările fizice, se constată şi modificări psihice, fondul general fiind de melancolie involuntară. Se pare că aceste tulburări au ca substrat modificările biochimice, infrastructurale din masa cerebrală, consecutive carenţelor hormonale.

În instalarea senescenţei, există diferenţe semnificative, de la individ la individ, condiţionate atât de bagajul ereditar, cât şi de condiţiile ecologice în care îşi desfăşoară activitatea fiecare individ, şcoala românească de geriatrie – Parhon şi Ana Aslan -- având o mare contribuţie la elucidarea acestor procese.

De notat că, în ultimul timp, senescenţa beneficiază de tratament cu Gerovital care este o soluţie de clorhidrat de procaină proteinizată, la care se adaugă microelemente din familia metalelor alcaline, sulf şi acid benzoic, cu acţiune de stimulare a celulei vii prin creşterea proceselor de oxidoreducere (278). În această perioadă se produc modificări ale activităţii motorii (incidenţa crescută a bolii

Scanned with OKEN Scanner

Parkinson, scăderea memoriei, creşterea incidenţei demenţei senile, a bolii Alzheimer, aspect de curând evidenţiat). Incidenţa bolii Alzheimer creşte preferenţial la femei după vârsta de 65 de ani, interesând însă şi bărbaţii. În patogenia bolii Alzheimer se incriminează deficienţele în estrogeni la această vârstă, estrogenii influenţând sistemul neurotransmiţătorilor, ca acetilcolina şi noradrenalina. Studii recente demonstrează reducerea incidenţei bolii Alzheimer la femeile care folosesc THS, comparativ cu cele care nu folosesc această terapie. Estrogenii influenţează pozitiv simptomatologia depresivă, anxietatea, comportamentul afectiv, percepţia durerii, calitatea vieţii în general (152). Bălăceanu Stolnici contestă însă efectul estrogenilor în tratamentul bolii Alzheimer, având, însă, un rol antioxidativ. La această părere aderă şi cercetări recente care nu constată niciun beneficiu al estrogenilor în tratamentul bolii Alzheimer (W. Anderson, 2007).

4. Tratamentul hormonal substitutiv (THS) în postmenopauză

Deficitul hormonilor sexuali ovarieni, în special estrogeni, datorat încetării activităţii ovariene în mod fiziologic – menopauză – sau patologic determină apariţia unor variate manifestări care influenţează profund calitatea vieţii femeii şi se asociază cu o creştere semnificativă a morbidităţii şi mortalităţii.

Patologia asociată menopauzei

- Simptome acute de menopauză :
  - simptome vasomotorii (valuri de căldură)
  - simptome neuropsihice (atipice)
- Tulburări trofice urogenitale
- Modificări ale ţesuturilor conjunctive
- Pierdere de masă osoasă, osteoporoza, risc crescut de fracturi
- Afecţiuni cardiovasculare (boală coronariană, accidente cerebrovasculare)
- Declinul funcţiilor cognitive

Simptomele acute de menopauză

Se instalează din perioada de tranziţie a perimenopauzei şi persistă până la 5 ani postmenopauză. Simptomatologia cuprinde manifestările vasomotorii – valurile de căldură "hot flashes", palpitaţii şi o serie de manifestări neuropsihice atipice: depresie, anxietate, cefalee, iritabilitate, fatigabilitate, tulburări de memorie. Cele mai caracteristice sunt valurile de căldură care survin la aproximativ 80% din femeile la menopauză şi a căror severitate, intensitate şi durata sunt variabile. La 75% din femei, tulburările neurovegetative durează peste 1 an, scăzând apoi în intensitate pe

măsura creşterii numărului de ani postmenopauză. Manifestările sunt mai rare la obeze. Femeile cu simptome vasomotorii severe (peste 5 episoade/zi) asociază adesea şi simptome neuropsihice şi o rata mai accelerată de pierdere de masă osoasă).

Mecanismul valurilor de căldură este considerată scăderea acută, semnificativă a nivelului plasmatic al estrogenilor; implicarea hormonilor estrogeni în patogeneza valurilor de căldură este evidenţiată şi prin reversibilitatea acestora sub tratament estrogenic, şi absenţa acestora în stări de hipoestrogenism prelungit, precum disgeneziile gonadale. Deprivarea estrogenică determină scăderea nivelului beta-endorfinelor cu scăderea efectului inhibitor al acestora asupra norepinefrinei. Fluctuaţiile norepinefrinei iniţiază episoade de "hot flashing" prin activarea inadecvată a mecanismelor de pierdere a căldurii la nivelul centrilor termoreglatori din aria preoptică hipotalamică. Se consideră că markerul modificărilor neuro-endocrine în postmenopauză este scăderea nivelului circulant al opioidelor endogene-beta endorfinelor. THS sistemic–atât estrogeni, dar şi progesteronul natural, restabileşte nivelul beta-endorfinelor şi ameliorează net simptomatologia acută la femeile în postmenopauză. În cazul contraindicaţiilor pentru estogeni – alternativele terapeutice sunt clonidina, propranololul sau progesteronul.

Dacă obiectivul primar al THS este tratamentul simptomelor acute de menopauză, durata administrării este scurtă, 1-2 ani; întreruperea THS se face gradat, pe o perioadă de câteva săptamâni, deoarece la întreruperea terapiei este posibilă recurenţa simptomelor.

Simptomele atipice neuropsihice beneficiază, de asemenea, de tratament estrogenic, existând studii care atestă efectul benefic al estrogenilor, în doze mai reduse decât THS standard. Lipsa de răspuns după 3 luni de tratament necesită administrarea de medicamente anxiolitice, antidepresive.

Tulburările trofice urogenitale

Deficitul estrogenic asociat menopauzei determină apariţia manifestărilor urogenitale – atrofia epitelială, reducerea ţesutului conjunctiv, alterarea perfuziei tisulare. Originea embrionară comună din sinusul urogenital, a tractului genital inferior (vulva, 1/3 inferioară a vaginului) şi a uretrei şi trigonului vezical explică densitatea receptorilor estrogenici la acest nivel şi suferinţa tisulară în condiţiile deprivării estrogenice.

Epiteliul vaginal devine atrofic, cu 3-4 straturi de celule, cu scăderea maturaţiei celulelor epiteliale şi a vascularizaţiei tisulare. Mucoasa apare palidă, subţire, devine friabilă şi vulnerabilă la ulceraţiei, infecţii.Vaginul este scurtat, inelastic. De asemenea, scade şi conţinutul în glicogen al celulelor epiteliale vaginale, cu scăderea colonizării de către lactobacili. Consecinţa este creşterea pH-ului vaginal cu alterarea florei vaginale normale şi modificarea, în consecinţă, a mecanismelor naturale de apărare, şi favorizarea infecţiilor vaginale şi urinare.

Scanned with OKEN Scanner

Semne şi simptome datorate atrofiei urogenitale:

Vaginal	Urinar
– Uscăciune vaginală – Iritaţie, arsură – Secreţii vaginale – Infectii – Prurit – Vagin stenozat – Dispareunie – Sângerări postcoitale – Prolaps genital	– Disurie – Polakiurie – Nicturie – Incontinenţă urinară de efort – Infecţii urinare recurente

De asemenea, hormonii estrogeni cresc sensibilitatea receptorilor alfa-adrenergici din muşchiul neted uretral şi colul vezical, crescând tonusul şi contractilitatea musculară şi menţinând continenţa urinară. Estrogenii ameliorează perfuzia tisulară uretrală, fiind demonstrat ca patul vascular deţine un rol critic în menţinerea presiunii intrauretrale.

THS este extrem de eficient pentru tulburările trofice urogenitale. Se preferă administrarea locală, pe cale vaginală a hormonilor estrogeni, cu absorbţie sistemică redusă. În vaginita atrofică, ameliorarea citologiei vaginale se observă după câteva săptămâni de tratament local, efectul maximal fiind după 6 luni. Efectele benefice asupra incontinenţei urinare de efort se observă după 4-6 săptămâni de tratament, fiind recomandată o durată lungă a terapiei pentru menţinerea acestui efect, şi pentru a reduce incidenţa şi a preveni recurenţa infecţiilor urinare.

Boala cardiovasculară

Menopauza se asociază cu creşterea riscului de boli cardiovasculare; după decada a 5-a de viaţă, afecţiunile cardiovasculare reprezintă cea mai importantă cauză de deces la sexul feminin. Incidenţa bolilor cardiovasculare la femei în postmenopauză este similară cu incidenţa la bărbaţi de aceeaşi vârstă.

Se apreciază că hormonii estrogeni influenţează pozitiv patologia cardiovasculară, prin efecte benefice asupra factorilor de risc cardiovasculari – metabolismul lipidic, hemostaza, metabolismul glucidic, precum şi prin efecte vasculare directe.

Metabolismul lipoproteinelor

Hormonii estrogeni induc modificări semnificative ale concentraţiei şi compoziţiei tuturor lipoproteinelor – determină scăderea LDL-colesterol şi a lipoproteinei (a), şi creşterea HDL-colesterolului, inducând astfel un profil lipidic non-aterogen. De asemenea, produc însă creşterea trigliceridelor (factor de risc independent pentru boala coronariană), şi a VLDL. Aceste efecte sunt mai importante în administrarea orală a estrogenilor; estrogenii transdermici cresc HDL-C şi scad LDL-C într-un procent mai redus decât cei orali, dar în schimb nu influenţează semnificativ trigliceridele plasmatice şi nu produc o creştere a particulelor LDL-C de dimensiuni mici (subclasa B, mai aterogenă decât subclasa A), efect observat la administrarea orală a estrogenilor echini conjugaţi. Numereoase studii epidemiologice au evidenţiat efectele benefice ale estrogenilor de ameliorare a profilului lipidic plasmatic la femeile

Scanned with OKEN Scanner

în postmenopauză. Totuşi, există incertitudini în ceea ce priveşte impactul acestor modificări pe afecţiunile cardiovasculare pe termen lung; unele studii obseravaţionale au apreciat că influenţele pozitive asupra metabolismului lipoproteinelor sunt răspunzătoare de scăderea cu 5% a mortalităţii prin boli cardiovasculare la femeile postmenopauză cu THS, şi că efectelor estrogenilor asupra profilului lipidic plasmatic li se atribuie 30-50% din mecanismul cardioprotector al acestor hormoni.

Adminstrarea preparatelor progestogene în asociere cu hormonii estrogeni în THS poate influenţa negativ impactul estrogenilor asupra lipidelor plasmatice; unele progestine sintetice – în special derivatele de 19 nortestosteron, dar chiar şi unele derivate de 17 hidroxiprogesteron, pot anihila efectul benefic al hormonilor estrogeni asupra lipidelor, prin scăderea HDL-colesterol.

Sunt necesare studii suplimentare pentru clarificarea tuturor mecanismelor prin care THS influenţează riscul cardiovascular, printre care şi interacţiunile trigliceridelor şi ale VLDL cu sistemul hemostatic, impactul LDL pe disfuncţia endotelială, precum şi efectele THS pe funcţia HDL-C şi nu numai pe concentraţia HDL-C.

Hemostaza

Hormonii estrogeni au efect antiagregant plachetar, scad nivelul tromboxanului A2, scad endotelina 1 şi scad inhibitorul activatorului plasminogenului 1 PAI 1 şi fibrinogenul, cu efecte benefice, favorizând fibrinoliza.

Endoteliul vascular. Vasodilataţia

Estrogenii au efecte complexe asupra tonusului vascular, induc vasodilataţia endotelială mediată prin oxid nitric (NO), stimulând şi sinteza de prostaciclină. Studii observaţionale au arătat o îmbunătăţire a funcţiei endoteliale la femei în postmenopauză, chiar în administrare pe termen scurt. Studiile estrogenilor asupra funcţiei endoteliale nu sunt însă unificatoare, existând studii mai mici care contestă efectul estrogenilor orali asupra scăderii endotelinei şi creşterii oxidului nitric. De asemenea, unele progestine sintetice pot avea efecte inverse decât ale estrogenilor pe funcţia endotelială sau pe unele proteine de adezivitate plachetară.

Hormonii estrogeni influenţează şi musculatura netedă vasculară, inducând vasodilataţie prin efect de blocare a canalelor de calciu, şi printr-un posibil efect de modulare a sistemului nervos simpatic.

Peretele vascular. Inflamaţia

Remodelarea peretelui vascular ca răspuns la injurii repetate sau cronice este un mecanism patogen central în geneza şi progresia aterosclerozei. Prezenţa inflamaţiei la nivelul peretelui arterial se corelează cu riscul de accidente coronariene şi cerebrovasculare. Markerii biologici ai inflamaţiei sunt predictori importanţi ai riscului de boală cardiovasculară – proteina C reactivă CRP, fibrinogen, IL-6, TNF alfa, ICAM-1 (Intracellular adhesion molecule1), MCP-1 (Monocyte chemoattachement protein 1). Hormonii estrogeni administraţi oral cresc nivelul CRP, în asociere cu alţi reactanţi de faza acută; estrogenii administraţi transdermic par a fi fără efect pe CRP.

Hormonii estrogeni influenţează şi alţi factori de risc pentru boala cardiovasculară:

Metabolismul glucidic. Estrogenii ameliorează secreţia şi sensibilitatea la insulină, cu efecte favorabile în reducerea rezistenţei periferice la insulină (rezistenţa la insulină este mecanismul patogen central implicat în apariţia sindromului X metabolic, observat cu frecvenţă crescută la femeile în postmenopauză). Asocierea unui preparat progestogen sintetic, cu proprietăţi androgenice, poate influenţa negativ efectele benefice ale estrogenilor pe metabolismul carbohidraţilor.

Scanned with OKEN Scanner

Obezitatea. Hormonii estrogeni menţin o distribuţie ginoidă a adipozităţii, scăzând adipozitatea abdominală (de tip android) asociată cu un risc crescut de boală cardiovasculară.

Astfel, efectul antiaterogen al estrogenilor nu se datorează numai influenţării profilului lipidic plasmatic, ci şi efectelor pe endoteliul vascular, musculatura netedă vasculară, agregarea plachetaraă, cu producerea stabilizării placii ateromatoase. Aceste efecte explică scăderea riscului de infarct miocardic acut şi accident vascular cerebral sub THS în unele studii epidemiologice observaţionale. Nurses' Health Study (rezultate publicate în anul 1996) la femei sănătoase în postmenopauză, fără boală coronariană, a evaluat efectele estrogenilor orali asupra riscului de boală cardiovasculară, arătând scăderea incidenţei infarctului miocardic acut şi a accidentelor vasculare cerebrale la femeile cu THS comparativ cu grupul placebo (risc relativ global pentru boala cardiacă ischemică de 0,81). O metaanaliză recentă (2002) a studiilor epidemiologice privind rolul estrogenilor în prevenţia primară a bolii cardiovasculare a evidenţiat un risc relativ pentru mortalitatea cardiovasculară de 0,75, şi pentru incidenţa bolii coronariene de 0,87. Efectul de scădere a riscului cardiovascular sub THS în postmenopauză nu a fost confirmat în toate studiile randomizate; există studii randomizate mai mici care nu au evidenţiat efecte benefice ale estrogenilor asupra stenozei coronariene aterosclerotice la femei în postmenopauză, deci nu auevidenţiat un rol benefic al THS pentru prevenţia primară a afecţiunilor cardiace ischemice.

Studiile randomizate mari recente WHI (Women's Health Initiative) şi HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) nu au confirmat efectele cardioprotectoare ale THS orale combinate (estrogeni echini conjugaţi EEC 0,625 mg + medroxiprogesteron acetat MPA 2,5 mg) la femei în postmenopauză.

Studiul WHI (Women's Health Initiative) este un studiu multicentric randomizat-controlat care a avut drept scop principal evaluarea efectelor THS (EEC+MPA) asupra bolii cardiovasculare şi riscului de cancer de sân, şi ca obiective secundare – incidenţa cancerului endometrial, colorectal şi a fracturilor osteoporotice, la femei sănătoase în postmenopauză cu vârste între 50-79 ani. Studiul a cuprins 16 608 femei dintre care 8 506 au primit THS continuu combinat zilnic (EEC 0,625 mg + MPA 2,5 mg), iar 8 102 placebo. La un al 3-lea grup de 10 739 femei histerectomizate s-au administrat numai EEC 0,625 mg/zi. Studiul WHI – ramura cu THS combinat continuu – a fost oprit după 5,2 ani de urmărire deoarece investigatorii au considerat că riscurile terapiei depăşesc beneficiile, observând o creştere a riscului de cancer mamar invaziv (risc relativ de 1,26) şi a bolilor coronariene-predominant non-fatale (risc relativ de 1,29). Riscul pentru infarct miocardic acut non-fatal a crescut de 1,32 ori, pentru accident vascular cerebral ischemic de 1,41 ori, iar pentru totalul bolilor cardiovasculare arteriale şi venoase s-a înregistrat un risc relativ de 1,22. Rata totală a mortalităţii pentru boli cardiovasculare nu a fost influenţată de THS. Sfatul cercetătorilor a fost de a nu recomanda THS oral continuu combinat pentru prevenţia primară a afecţiunilor cardiovasculare. Braţul cu tratament estrogenic oral singular al studiului WHI nu a fost întrerupt şi continuă, rezultatele preliminarii nu au arătat efecte adverse cardiovasculare.

În conformitate cu alte studii, este rezonabil a afirma că prevenţia bolii coronariene prin administrarea de hormoni estrogeni este eficienţă numai dacă se

Scanned with OKEN Scanner

începe la femei în postmenopauză mai tinere, fără semne de ateroscleroză progresivă.

Studiul WHI a investigat efectele cardiovasculare numai ale unei combinaţii estroprogestative, iar rezultatele nu pot fi extrapolate la alte scheme THS. De asemenea, trebuie luate în consideraţie şi implicaţiile medroxiprogesteronului acetat cu atenuarea potenţială a efectelor benefice ale estrogenilor pe ateroscleroză şi vasodilataţie. O altă explicaţie a efectelor adverse ale estrogenilor orali asupra bolii coronariene ar putea fi efectul procoagulant şi efectul inflamaţiei peretelui arterial, care poate contracara influenţele pozitive ale estrogenilor asupra endoteliului şi profilului lipidic. De asemenea, trebuie precizat că femeile înrolate în studiu au fost 35% supraponderale, 34% obeze, 35% tratament antihipertensiv, 4% aveau diabet zaharat, 12,5% hipercolesterolemie dintre care 6,9% urmau tratament cu statine (361).

Studiul HERS (Heart and Estrogen/Progestin Study) (120) a evaluat la 2 763 femei în postmenopauză cu vârsta medie de 67 ani şi boală coronariană – efectul THS combinat continuu asupra afecţiunilor cardiovasculare –infarct miocardic şi deces prin boală coronariană (obiectiv primar) şi a unor afecţiuni noncardiovasculare. La 1 380 femei s-a administrat EEC 0,625mg/+MPA 2,5 mg, iar 1 383 au primit placebo. După o perioadă de urmărire de 4,1 ani, un procent de 93% dintre femei au fost urmărite pentru încă 2,7 ani –studiul HERS II (durata totală a studiului de 6,8 ani). Rezultatele studiului HERS II (JAMA 2002) au arătat că, în cazul THS pentru prevenţia secundară a bolii coronariene, s-au observat «efecte nule» cu un risc relativ de 0,99, fără beneficii şi reacţii adverse importante după 6,8 ani de tratament. De asemenea, nu s-au observat nici diferenţe privind mortalitatea prin boală cardiovasculară între grupul cu THS şi placebo.

În concluzie, recomandarea este de a nu folosi THS oral continuu combinat pentru prevenţia secundară a afecţiunilor coronariene. Se poate prescrie THS la femei cu factori de risc pentru boală coronariană, dar fără boală coronariană instalată. Dezvoltarea unui accident cardiovascular obligă la întreruperea THS şi profilaxia cu tratament anticoagulant.

THS nu trebuie administrat pentru singurul scop al prevenţiei primare sau secundare de boală cardiovasculară; decizia terapeutică în administrarea THS la femei în postmenopauză nu trebuie să se bazeze numai pe raportul beneficii/riscuri privind afecţiunile cardiovasculare (446).

Osteoporoza de postmenopauză

Osteoporoza este definită ca o boală sheletală sistemică, ce se caracterizează prin scăderea masei osoase şi a rezistenţei osoase, cu creşterea riscului de fracturi. Este considerată o adevarată «epidemie» a medicinei moderne, datorită evoluţiei asimptomatice, devenind manifestă clinic prin apariţia fracturilor de fragilitate. O dată cu creşterea exponenţială a populaţiei vârstnice, a crescut şi prevalenţa osteoporozei.

Efectele menopauzei asupra masei şi rezistenţei osoase sunt bine cunoscute; deficitul estrogenic are un rol major în patogenia pierderii de masă osoasă şi a creşterii riscului de fracturi osteoporotice. Osteoporoza reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, datorită creşterii morbidităţii şi mortalităţii prin

Scanned with OKEN Scanner

complicaţiile majore ale osteoporozei de postmenopauză – fracturile de fragilitate. Cele mai frecvente fracturi osteoporotice sunt cele de radius distal, vertebrale şi de col femural.

Riscul estimat al fracturilor osteoporotice la vârsta de 50 de ani (242):

Tipul fracturii	Femei	Bărbaţi
Femur proximal	17%	6%
Vertebre	32%	5%
Radius distal	16%	2,5%
Oricare din cele de mai sus	39%	13%

Fracturile vertebrale (tasările vertebrale) generează durere acută severă, iar pe termen lung durere cronică, cifoză, scădere în înălţime, modificări trofostatice, pulmonare, abdominale. O treime din femeile peste 65 de ani au fracturi vertebrale. Fractura de şold (femur proximal) reprezintă o cauză majoră de morbiditate şi mortalitate la populaţia vârstnică, 25% decedând în primele 6 luni după fractură, iar 50% nu îşi mai recapătă mobilitatea, fiind dependentţi de îngrijire permanentă.

Deficitul estrogenic în postmenopauză este responsabil de pierderea de masă osoasă; se apreciază că 75% din masa osoasă se pierd în primii 15 ani postmenopauză, cu o scădere cu 50% a osului trabecular şi cu 30% a osului cortical.

Riscul de fracturi osteoporotice depinde de 2 factori majori – capitalul osos maxim atins în primele 3 decade de viaţă şi pierderea ulterioară de masă osoasă. Capitalul osos maxim este inluenţat de factori genetici, rasiali, nutriţionali (aportul de calciu în special), mecanici (activitatea fizică, solicitarea mecanică a oaselor) şi hormonali. Determinismul genetic al capitalului osos maxim are o pondere deosebită – de 80%. Funcţia gonadală normală pe perioada vieţii reproductive feminine asigură menţinerea şi consolidarea masei osoase. Este demonstrat că menarha precoce se asociază cu o densitate minerală osoasă mai crescută, iar pubertatea întârziată cu o scădere a masei osoase. De asemenea, este cunoscută asocierea disgeneziilor gonadale cu o masă osoasă scăzută. Numeroşi factori care contribuie la instalarea mai tardivă a pubertăţii sau intervin în procesul de sexualizare a organismului, inducând un hipogonadism – de exemplu, exerciţiul fizic intens la atlete de performanţă, anorexia nervoasă – determină o pierdere de masă osoasă şi creşterea riscului de fracturi. Orice situaţie asociată cu hipoestrogenism la vârste tinere, înaintea atingerii capitalului osos maxim, are efecte negative majore asupra secheletului, favorizând instalarea mai rapidă a osteoporozei.

Astfel, protecţia primară împotriva osteoporozei constă în concordanţa cu potenţialul genetic, în achiziţia unui capital osos maxim, dependent de factorii nutriţionali, exerciţiul fizic, şi mai ales statusul hormonal gonadal.

Remodelarea osoasă

După întreruperea creşterii în lungime a oaselor, activitatea scheletală predominantă constă în remodelarea osoasă (turn-overul osos), în scopul menţinerii elasticităţii osoase, a adaptării proprietăţilor mecanice ale osului la condiţiile în continuă

schimbare, prevenind astfel apariţia fragilităţii osoase; nu în ultimul rând, remodelarea osoasă menţine o sursă adecvată de calciu şi alte minerale pentru lichidele extracelulare.

Remodelarea osoasă este un proces ciclic, secvenţial, de resorbţie osoasă, urmată de formare osoasă, realizat prin activitatea cuplată a celulelor osoase osteoresorbtive – osteoclastele, şi a celor osteoformatoare – osteoblastele, în cadrul unor unităţi de remodelare osoasă (BRU – bone remodeling units). Cantitatea de os resorbită de osteoclaste este înlocuită cu o cantitate echivalentă de os nou format de către osteoblaste.

Cuplarea resorbţiei cu formarea osoasă în cadrul BRU asigură o relaţie cantitativă echilibrată, permiţând menţinerea constantă a masei osoase. Osul trabecular este mai activ metabolic; se apreciază că la adult, 25% din osul trabecular şi 3% din osul cortical sunt înlocuite anual. Turn-overul osos mai exprimat la nivelul afectării osului trabecular în osteoporoză şi sediile predilecte de fracturi de fragilitate (radius distal, vertebre, femur proximal – bogate în os trabecular).

Acţiunile fiziologice ale estrogenilor asupra osului. Hormonii estrogeni sunt consideraţi hormonii cu cel mai profund efect asupra scheletului feminin, menţinând masa osoasă atât timp cât sunt secretaţi de către ovar. Se consideră că 30% din masa osoasă este dependentă de estrogeni.

Acţiunile estrogenilor asupra osului sunt mediate de receptori specifici, inducând efecte directe la nivelul celulelor osoase – osteoclaste şi osteoblaste.

Estrogenii au un efect major pe procesul de remodelare osoasă, mecanismul central fiind de inhibare directă a osteoclastelor şi a activităţii lor osteorezorbtive.

Efectul asupra modulării formării osoase este mai puţin exprimat, estrogenii nu acţionează asupra proliferării osteoblastice şi sintezei matricei osoase de către osteoblaste.

Hormonii estrogeni reglează activitatea osteoclastelor şi guvernează circuitul citokinelor osteoresorbtive, intervenind prin supresarea producţiei citokinelor de către osteoblaste şi celule stromale din măduva hematogenă. Astfel, estrogenii inhibă producţia de IL-1, IL-6, IL-11, TNF-α, GM-CSF, citokine implicate atât în recrutarea osteoclastelor din măduva hematogenă (osteoclastogeneza), cât şi în stimularea directă a activităţii osteoclastelor.

Estrogenii acţionează direct pe osteoblaste, stimulând sinteza unor factori de creştere cu rol autocrin sau paracrin – precum TGF-β – factor de creştere cu rol puternic inhibitor al resorbţiei osoase, IGF-I – factor de creştere cu efect anabolic osos major. Atât TGF-β, cât şi IGF-I sunt consideraţi mediatori ai efectelor estrogenilor asupra osului şi importanţi factori de cuplare ai resorbţiei cu formarea osoasă în procesul de remodelare osoasă.

De asemenea, la nivelul osteoblastelor estrogenii scad responsivitatea celulară la parathormon (PTH) – hormon puternic osteoresorbtiv, care posedă receptori numai pe osteoblaste.

Estrogenii induc apoptoza celulelor osteoclaste – proces mediat prin TGF-β.

Global, hormonii estrogeni menţin balanţa echilibrată între formarea de celule osoase şi resorbţia osoasă, efectul net fiind de scădere a turn-over-ului osos.

Hormonii estrogeni influenţează scheletul şi prin mecanisme indirecte care implică modificări ale secreţiei hormonilor calciotropi. Astfel, hormonii estrogeni deţin un rol în homeostazia calciului, crescând absorbţia intestinală a calciului –

Scanned with OKEN Scanner

efect mediat prin axa vitamina D-PTH. Estrogenii sunt stimulatori ai 1α-hidroxilazei renale – enzimă care converteşte 25(OH) vitamina D în $1,25(OH)_2$ vitamina D (calcitriol).

Menţionăm şi efectele hormonilor androgeni asupra osului. Androgenii posedă receptori pe osteoblaste şi osteoclaste, inhibând resorbţia osoasă, dar mai ales exercită efecte anabolizante, stimulând formarea osoasă.

Consecinţele deficitului estrogenic asupra osului. Deficitul estrogenic are un impact major asupra procesului de remodelare osoasă, determinând dezechilibrul, decuplarea dintre resorbţia şi formarea osoasă la nivelul unităţilor de remodelare osoasă (BRU).

Deficitul hormonilor estrogeni conduce la o creştere a frecvenţei de activare a situsurilor de remodelare osoasă, deci o creştere globală a turn-over-ului osos. De asemenea, produce creşterea activităţii osteoresorbtive osteoclastice cu creşterea adâncimii cavităţilor de resorbţie. Consecutiv, resorbţia osoasă depăşeşte cantitativ formarea osoasă, în parte şi datorită faptului că procesul osteoresorbtiv poate fi accelerat mai uşor, comparativ cu formarea osoasă care este un proces cu durată mai crescută.

Decuplarea celor două activităţi metabolice osoase – resorbţia şi formarea – conduce la o balanţă negativă pe fiecare ciclu de remodelare osoasă, osul resorbit nefiind înlocuit de o cantitate echivalentă de os nou. Rezultatul este un deficit net de masă osoasă.

Determinanta majoră a pierderii masei osoase postmenopauză este, deci, numărul şi frecvenţa crescută de activare a unităţilor de remodelare osoasă, respectiv rata turn-overului osos. Turn-over-ul osos, care creşte rapid după menopauză, este asociat cu o rată accelerată a pierderii de masă osoasă, cu o scădere a masei şi densităţii minerale osoase – osteoporoză – şi, implicit, cu un risc crescut de fracturi osteoporotice, densitatea minerală osoasă fiind determinanta esenţială a rezistenţei mecanice a osului.

Osul trabecular este predominant afectat, osul cortical se pierde mai lent, nefiind la fel de activ metabolic ca cel trabecular. Creşterea frecvenţei de activare a remodelării osoase conduce la resorbţia perforativă a trabeculelor osoase, cu subţierea, perforarea până la dispariţia trabeculelor osoase.

Efectele deficitului estrogenic la nivel scheletal constau, deci, în pierderea de masă osoasă, alături de alterarea profundă a microarhitecturii osoase, determinând creşterea fragilităţii osoase.

Pierderea de os trabecular începe în premenopauză, după vârsta de 35 de ani, într-o manieră aproape imperceptibilă, cu o rată de aproximativ 0,5-1% anual, atribuită declinului progresiv al secreţiei de hormoni ovarieni. Pierderea de masă osoasă postmenopauză urmează un pattern exponenţial, cu variaţii marcate individuale. În perioada imediat postmenopauză are loc o fază de pierdere osoasă accelerată – în primii 5-8 ani postmenopauză, rata de pierdere a masei osoase este în general de 2-3% anual; la un subgrup de femei aceste valori pot atinge 5% pe an.

În funcţie de rata de pierdere osoasă anuală în primii ani postmenopauză, se admite subîmpărţirea femeilor în postmenopauză în:

- *slow losers* – << 1,5% / an;
- *intermediate losers* – 1,5-3% / an;
- *fast losers* – 3-5% /an

Turn-over-ul osos creşte deci considerabil în primii ani postmenopauză şi rămâne la valori crescute pentru următorii 5 până la 10 ani. Turn-over-ul osos accelerat în condiţiile deprivării estrogenice este însă autolimitat şi, după această fază de pierdere osoasă rapidă, urmează o fază lentă, de scădere liniară a ratei de pierdere a masei osoase – de aproximativ 1% pe an, care este susţinută timp îndelungat postmenopauză.

După decada a 7-a de viaţă, pierderea de masă osoasă se datorează în principal factorilor nutriţionali, reducerii activităţii fizice şi alterării hormonilor calciotropi şi a homeostaziei calciului, respectiv malabsorbţia calciului, deficitul vitaminei D şi hipoparatiroidismul secundar, alături de scăderea funcţiei osteoblastice – aspecte legate de procesul de îmbătrânire a organismului.

Se apreciază că pierderea osoasă poate intra din nou într-o fază accelerată la femei peste 75 ani, cel puţin la nivelul şoldului.

Cea mai frecventă cauză de osteoporoză datorată deficitului estrogenic este menopauza – insuficienţa ovariană fiziologică. Declinul masei osoase este întâlnit în numeroase situaţii şi afecţiuni caracterizate prin deficit estrogenic.

În ciuda diversităţii etiologice a hipogonadismului feminin, modificările masei şi densităţii minerale osoase sunt constante, ceea ce nu este deloc surprinzător din punct de vedere fiziopatologic. Astfel, ovariectomia chirurgicală sau chimică este asociată cu o scădere marcată a masei osoase; pe perioada lactaţiei se produce o scădere cu 5-7% a masei osoase – în primele 6 luni postpartum ce va fi recuperată o dată cu reluarea funcţiei ovariene. Disgeneziile gonadale (sindromul Turner şi variantele sale), amenoreile hipotalamice, hipogonadismul hipogonadotrop din hipopituitarism sau hiperprolactinemii – toate aceste afecţiuni conduc la pierderea de masă osoasă şi risc crescut de osteoporoză. În ultimii ani, tratamentul cu agonişti GnRH asociază o scădere a densităţii minerale osoase, la 6 luni de utilizare. De asemenea, histerectomia fără anexectomie influenţează negativ riscul de fracturi osteoporotice (420).

Factori de risc pentru osteoporoză. În afara deficitului estrogenic postmenopauzal, o varietate de factori de risc pot contribui la pierderea accelerată de masă osoasă.

Evaluarea acestor factori de risc, cu precădere la femeile în postmenopauză, permite identificarea pacienţilor susceptibili de a dezvolta o pierdere mai mare de masă osoasă şi osteoporoză. Unii dintre aceşti factori de risc pot fi influenţaţi şi îndepărtaţi, rezultând în minimalizarea pierderii de masă osoasă şi prevenirea apariţiei fracturilor osteoporotice. Însă absenţa factorilor de risc nu garantează pentru absenţa dezvoltării osteoporozei.

Astfel, factorii de risc pentru osteoporoză sunt consideraţi:

- vârsta peste 40 ani;
- rasa albă – femeile caucaziene au o densitate minerală osoasă cu circa 10% mai redusă decât femeile aparţinând rasei negre;
- istoric familial de osteoporoză;
- istoric de fracturi osoase după vârsta de 45 ani;
- menopauza precoce, castrarea, hipogonadismul;
- nuliparitatea;
- imobilizarea, inactivitatea (sedentarismul);

Scanned with OKEN Scanner

- greutatea corporală scăzută (BMI);
- aportul scăzut de calciu;
- deficitul de vitamina D; absenţa expunerii la soare;
- fumatul;
- abuzul de alcool;
- consumul excesiv de cafea;
- excesul de hormoni tiroidieni (tireotoxicoză);
- excesul de hormoni glucocorticoizi (sindrom Cushing endogen sau iatrogen – corticoterapia);
- hipoparatiroidismul;
- medicamentele: anticonvulsivante, antiacide cu aluminiu, heparină;
- sindromul de malabsorbţie.

Diagnosticul osteoporozei

Diagnosticul precoce al osteoporozei, într-o fază asimptomatică – înaintea apariţiei fracturilor osteoporotice – are o importanţă capitală pentru prevenirea pierderii ulterioare de masă osoasă şi conservarea integrităţii scheletale, permiţând o intervenţie terapeutică optimă.

Scăderea masei osoase şi a densităţii minerale osoase (DMO) este direct corelată cu scăderea rezistenţei osoase şi, implicit, cu un risc crescut de fracturi osteoporotice. Progresele remarcabile din ultimii ani au permis dezvoltarea unor metode neinvazive de măsurare a DMO. În prezent, la baza diagnosticului osteoporozei stă măsurarea DMO prin tehnici cu acurateţe şi precizie deosebite. DMO exprimă masa minerală osoasă pe unitatea de suprafaţă (g/cm^2).

De asemenea atât masa osoasă cât şi anomaliile microarhitecturii scheletale sunt dependente de modificări ale turnoverului osos, astfel încât s-au dezvoltat metode de cuantificare a activităţii metabolice osoase – markerii biochimici ai turnoverului osos.

Tehnici de măsurare a densităţii minerale osoase DMO

Există o varietate de tehnici, care variază prin precizie, acurateţe şi capacitate diagnostică, precum şi prin utilizare clinică şi disponibilitate:

- absorbţiometria duală cu raze X (DEXA) – cea mai utilizată tehnică în prezent;
- tomografia computerizată cantitativă;
- densitometria osoasă cu ultrasunete – evaluează atât conţinutul mineral osos, cât şi parametrii calitativi osoşi (microarhitectura trabeculară, elasticitatea osoasă – determinante ale rezistenţei osoase); metodă simplă, nonirradiantă, accesibilă pe scară populaţională largă, realizează un screening al osteoporozei la femeile în postmenopauză, cu valoare predictivă asupra riscului de fracturi osteoporotice.

Măsurarea DMO în cadrul osteoporozei de postmenopauză are 3 utilizări principale:

1. *Diagnostic* – criteriile densitometrice pentru diagnosticul osteoporozei (criterii OMS 1994) se exprimă printr-un scor în raport cu valoarea de referinţă pentru adultul tânăr – scor T (% Young adult):

– normal: DMO nu depăşeşte 1 DS sub media adultului tânăr (Scor T până la – 1DS)

– osteopenie: DMO este cuprinsă între 1 şi 2,5 DS sub media adultului tânăr (Scor T între –1 şi –2,5 DS)

– osteoporoză: DMO este mai mare de 2,5 DS sub media adultului tânăr (Scor T >–2,5 DS)

2. *Prognosticul osteoporozei* – evaluarea riscului de fracturi osteoporotice. Se admite că pentru fiecare scădere cu 1 DS, riscul relativ de fractură creşte de 1,5-3 ori, în funcţie de sediul scheletal măsurat. Alegerea sediului scheletal optim pentru măsurarea DMO depinde de contextul clinic (vârsta şi numărul de ani postmenopauză). La femei în primii ani postmenopauză se preferă determinarea DMO la nivelul coloanei vertebrale, în timp ce la vârstnice, sediul de elecţie este colul femural.

3. *Monitorizarea modificărilor DMO în evoluţia naturală a osteoporozei sau sub tratamentul antiresorbtiv osos*. Utilizarea măsurării DMO în acest scop este dependentă de precizia metodei folosite. Având în vedere eroarea pe termen lung a măsurătorii DMO prin tehnica DEXA, de 1-2%, şi magnitudinea modificărilor aşteptate de pierdere a masei osoase postmenopauză sau a creşterii DMO sub tratament, detectarea directă a modificărilor DMO în aceste două situaţii necesită un interval de măsurare de minim 2 ani. Repetarea măsurătorilor DMO la mai puţin de 1 an de la iniţierea terapiei în osteoporoză nu este utilă pentru evaluarea eficacităţii tratamentului.

Markerii biochimici ai turn-over-ului osos

Evaluarea integrată a activităţii metabolice osoase – rata formării şi degradării osoase – se poate realiza prin măsurarea în ser şi/sau urină a unor parametri – markeri biochimici ai turn-overului osos.

Aceşti markeri sunt clasificaţi în:

– markeri biochimici ai formării osoase;

– markeri biochimici ai resorbţiei osoase.

Formare osoasă	Resorbţie osoasă
Ser	Plasmă/ser:
Fosfataza alcalină totală şi izoenzima osoasă	Fosfataza acidă tartrat rezistentă
Osteocalcina (Proteina GLA osoasă)	Piridinoline şi deoxipiridinoline libere
Peptidele de extensie ale procolagenului tip I	Produşi de degradare a telopeptidelor colagen I
	Urină:
	Calciuria
	Hidroxiprolina
	Glicozidele hidroxilizinei
	Produşi de degradare a telopeptidelor colagen I

Markerii biochimici ai turn-over-ului osos.

Scanned with OKEN Scanner

Markerii biochimici reflectă global creşterea turnoverului osos. Ei reprezintă un grup heterogen din punct de vedere al specificităţii şi sensibilităţii.

În prezent, imunodozarea serică a osteocalcinei, izoenzimei osoase a fosfatazei alcaline şi a peptidelor de extensie ale procolagenului tip I reprezintă cei mai eficienţi markeri ai formării osoase.

Piridinolinele şi produşii de degradare a telopeptidelor colagenului tip I în urină şi în special în ser sunt cei mai sensibili markeri ai resorbţiei osoase.

Recomandările actuale propun măsurarea unui marker al resorbţiei şi unul al formării osoase ca fiind suficiente în majoritatea cazurilor.

Utilizarea markerilor biochimici al turn-over-ului osos în contextul osteoporozei

Măsurarea markerilor osoşi în cadrul osteoporozei este indicată în trei situaţii cu relevanţă clinică:

1. *Predicţia ratei de pierdere de masă osoasă*. Creşterea turn-ove-rului osos postmenopauză este reflectată prin creşterea markerilor biochimici ai turn-over-ului osos, atât ai formării, cât şi mai ales ai resorbţiei osoase, creştere care se menţine mult timp postmenopauză.

O rată crescută a turn-over-ului osos este asociată cu o rată accelerată a pierderii de masă osoasă.

2. *Evaluarea prognostică a riscului de fracturi osteoporotice*. Valori crescute ale markerilor resorbţiei osoase asociază o densitate minerală osoasă scăzută şi implicit un risc crescut de a suferi fracturi osteoporotice.

Combinaţia dintre măsurarea DMO prin DEXA şi a turn-over-ului osos prin markerii biochimici este utilă pentru ameliorarea prognosticului pentru riscul fracturilor osteoporotice.

3. *Monitorizarea răspunsului la tratamentul osteoporozei (evaluarea eficacităţii terapiei antiresorbtive osoase)*. Tratamentul antiresorbtiv – cu estrogeni sau bifosfonaţi – induce o scădere semnificativă cu 30-60% a markerilor biochimici ai turn-over-ului osos, la valori ce se încadrează în limitele de premenopauză.

Reducerea valorilor markerilor osoşi sub tratament antiresorbtiv se produce într-un interval de 3-6 luni, mai devreme pentru markerii resorbţiei, decât pentru cei ai formării osoase.

Tratamentul osteoporozei de postmenopauză

Principiul terapeutic major constă în prevenţia pierderii de masă osoasă, alături de creşterea masei osoase, în scopul scăderii incidenţei fracturilor osteoporotice. Osteoporoza reprezintă o boală scheletală multifactorială şi, ca atare, fragilitatea scheletală rezultă dintr-o varietate de cauze. Atingerea şi menţinerea unei «sănătăţi» osoase şi, mai ales, profilaxia scăderii masei osoase reprezintă scopul principal al intervenţiei terapeutice pentru osteoporoza de postmenopauză, realizată prin mijloace non-farmacologice şi farmacologice specifice.

Mijloacele non-farmacologice vizează o serie de măsuri generale care se adresează, în principal, modificării factorilor de risc – asigurarea unei diete adecvate, exerciţiul fizic, renunţarea la fumat, evitarea abuzului de alcool.

1. Nutriţia. Se recomandă o dietă bogată în calciu, vitamine şi proteine, şi săracă în fosfaţi. Aportul optim de calciu la femeile în postmenopauză fără THS este de

Scanned with OKEN Scanner

1 500 mg/zi. Vitamina D este esenţială pentru absorbţia intestinală a calciului. Nivelurile serice ale 1,25 vitaminei D scad cu vârsta, mai ales în condiţiile absenţei expunerii la soare. Studii numeroase recomandă ca aportul zilnic de vitamina D să fie între 400-800 UI/zi.

2. Exerciţiul fizic. Activitatea fizică regulată la femei în postmenopauză creşte rezistenţa osoasă, ameliorează calitatea osului prin modificări adaptative în microarhitectura osoasă. Se consideră că mersul pe jos şi exerciţiul fizic moderat sunt cele mai benefice. De asemenea, îmbunătăţesc masa musculară şi reduc riscul căderilor. Imobilizarea, sedentarismul trebuie combătute; la femei cu fracturi vertebrale este importantă iniţierea unui program de exerciţiu fizic supravegheat.

3. Modificarea obiceiurilor de viaţă. Renunţarea la fumat are efecte favorabile asupra pierderii de masa osoasă; abuzul de alcool influenţează negativ riscul de osteoporoză.

Mijloacele farmacologice

Medicamentele utilizate în prevenţia şi tratamentul osteoporozei de postmenopauză sunt:

Agenţi antiresorbtivi osoşi	**Agenţi stimulatori ai formării osoase**
– calciu, vitamina D – estrogeni THS – modulatori selectivi de receptor estrogenic – bifosfonaţi – calcitonina – tibolona	– parathormon – steroizi anabolizanţi (derivaţi androgenici)

Cel mai important aspect privind agenţii farmacologici folosiţi în osteoporoza de postmenopauză este efectul antifractură. Rezultate a numeroase studii placebo-controlate în ultimii ani au evidenţiat că unele dintre medicamentele folosite în tratamentul osteoporozei de postmenopauză determină o scădere importantă, cu 30-50%, a riscului de fracturi osteoporotice.

Efectul antifractură al celor mai utilizate tratamente în osteoporoza de postmenopauză – metaanaliza (104).

Terapie	**Fracturi vertebrale**	**Fracturi non-vertebrale (°old, altele)**
Alendronat	+++	++
THS estroprogestativ	+++	++
Raloxifen	+++	0
Risedronat	+++	++
Etidronat	+	0
Calcitonina (nazal)	+	0
Parathormon	+++	++
Vitamina D +Calciu	±	0

Scanned with OKEN Scanner

1. *Calciul şi vitamina D.* Calciul este un supliment important, asociat (în doză 500-1000 mg/zi) altor medicamente în tratamentul osteoporozei de postmenopauză. Administrarea de calciu 1 500 mg/zi este obligatorie la femeile în postmenopauză pentru prevenţia osteoporozei, existând studii care indică o scădere a ratei de pierdere de masă osoasă sub tratament cu Ca, mai ales la femeile mai vârstnice. Vitamina D 400-800 UI/zi trebuie administrată de rutină în asociere cu calciu la femei vârstnice.

2. *THS.* Administrarea hormonilor estrogeni are un rol central în prevenirea pierderii de masă osoasă la femeile aflate imediat postmenopauză. Estrogenii reduc pierderea osoasă prin scăderea ratei de activare a remodelarii osoase şi inhibarea resorbţiei osoase. Studii epidemiologice numeroase arată o creştere de 5-10 % a DMO sub tratament estrogenic 1-3 ani. Studii observaţionale şi randomizate mai mici arată scăderea riscului de fracturi osteoporotice sub THS – cu 33%-50% a fracturilor vertebrale şi cu circa 30% a fracturilor nonvertebrale, inclusiv de şold. Suplimentarea cu calciu influenţează pozitiv efectele estrogenilor asupra osului.

Oprirea THS se asociază cu reluarea pierderii de masă osoasă; efectul estrogenilor asupra osului dispare la 5 ani de la întreruperea terapiei, indiferent de durata terapiei. Efectele scheletale ale estrogenilor depind de doză, şi nu de calea de administrare. Beneficiul pentru realizarea unei protecţii osoase eficiente se obţine la niveluri plasmatice ale estradiolului de 80-100 pg/ml.

Studiul WHI este primul studiu mare randomizat care a avut printre obiectivele primare evaluarea incidenţei fracturilor osteoporotice sub THS. Rezultatele WHI atestă cu certitudine efectul antifractură al estrogenilor, de scădere cu 34% a incidenţei fracturilor vertebrale şi de şold, în concordanţă cu rezultatele studiilor observaţionale. Riscul relativ atât pentru fracturile vertebrale, cât şi pentru fracturile de şold a fost de 0,66.

3. *Modulatori selectivi de receptor estrogenic (SERM – Selective Estrogen Receptor Modulators).* SERM acţionează ca agonişti sau antagonişti de receptor estrogenic, în funcţie de ţesutul ţintă. Sunt împărţiţi în 2 clase de substanţe, în funcţie de structura chimică:

- trifeniletilene: Clomifen citrat, Tamoxifen şi derivaţii săi: Droloxifen, Toremifen, Idoxifen
- benzotiofene: dintre care cel mai cunoscut este Raloxifen.

Raloxifenul inhibă competitiv acţiunea estrogenilor la nivel mamar şi endometrial, şi acţionează ca agonist estrogenic pe os şi metabolismul lipidic. Administrarea de raloxifen la femeile în postmenopauză previne pierderea de masă osoasă la toate sediile scheletale, scade markerii turn-overului osos şi reduce concentraţia serică a colesterolului total şi a fracţiei LDL-colesterol. Riscul de boală tromboembolică este similar estrogenilor; raloxifenul accentuează simptomatologia acută de menopauză.

Rezultatele studiului MORE 1999 (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) au evidenţiat sub tratament cu raloxifen 60 mg/zi scăderea incidenţei fracturilor vertebrale cu 30 – 50%, fără efecte însă pe riscul de fractură de şold (spre deosebire de estrogeni, care au un efect antifractură pe şold bine documentat). Este indicat pentru prevenţia şi tratamentul osteoporozei de postmenopauză, mai ales la femeile cu contraindicaţii pentru THS.

Scanned with OKEN Scanner

4. *Bifosfonaţii* sunt analogi sintetici ai pirofosfatului – care este un inhibitor natural, fiziologic al resorbţiei osoase. Bifosfonaţii se leagă de cristalele de hidroxiapatită şi inhibă activitatea osteoresorbtivă a osteoclastelor. Fiind rezistenţi la digestia enzimatică, aceşti compuşi rămân mult timp la nivelul matricei mineralizate a osului, având un timp de înjumătăţire foarte crescut – de mai mulţi ani, efectul persistând timp îndelungat după întreruperea terapiei (spre deosebire de estrogeni).

Bifosfonaţii se leagă preferenţial de sediile active ale resorbţiei osoase, inhibând procesul de resorbţie osoasă.

Astfel, indicaţia lor terapeutică majoră este în afecţiuni osoase caracterizate prin resorbţie osoasă crescută (activitate osteoclastică crescută). Bifosfonaţii reduc frecvenţa de activare la nivelul unităţilor de remodelare osoasă (BRU), reducând şi adâncimea cavităţilor de resorbţie, şi produc o balanţă osoasă pozitivă în cadrul BRU.

În consecinţă, tratamentul cu bifosfonaţi previne pierderea de masă osoasă la femeile postmenopauză, menţine masa osoasă, în special pentru osul trabecular, ameliorează calitatea osului (protejând împotriva distrucţiei trabeculelor osoase) şi reduce riscul de fracturi osteoporotice. Balanţa osoasă pozitivă pe fiecare ciclu de remodelare explică creşterea masei osoase la tratament prelungit; în primii 1-2 ani de tratament se obţine o creştere a DMO de până la 6% (studii efectuate cu alendronat), după care se menţine o fază în platou de 2%/an.

În funcţie de structura chimică, bifosfonaţii diferă în potenţă antiresorbtivă şi efecte secundare, fiind clasificaţi în:

Bifosfonaţi		Potenţă antiresorbtivă
• Compuşi de primă generaţie	Etidronat Clodronat	1 10
• Compuşi de a doua generaţie	Tiludronat Pamidronat Alendronat	10 100 1 000
• Compuşi de a treia generaţie	Risedronat Ibandronat Zoledronat	1 000–10 000 1 000–10 000 >10 000

Etidronatul. Tratamentul continuu cu etidronat produce inhibarea mineralizării osoase şi acumularea de osteoid nemineralizat. Acest efect nedorit este evitat prin administrarea ciclică, în doze de 400mg/zi – 14 zile, urmat de repetarea curei la 3 luni, interval în care se alternează administrarea de calciu.

Eficacitatea tratamentului ciclic, intermitent cu etidronat (lipsit astfel complet de afectarea mineralizării osoase) este dovedită prin creşterea DMO spirale cu aproximativ 5% după trei ani de tratament, cu scăderea riscului de fracturi vertebrale cu 5%.

Alendronatul este utilizat astăzi pe scară largă pentru prevenirea osteoporozei de postmenopauză şi tratamentul osteoporozei instalate, reducând cu 48% riscul fracturilor vertebrale şi cu 51% pe cel al fracturilor de col femural la tratamente cu durată de trei ani.

Scanned with OKEN Scanner

Doza de alendronat este de 5 mg/zi pentru prevenirea pierderii de masă osoasă postmenopauză şi de 10 mg/zi pentru tratamentul osteoporozei.

Cel mai sever efect advers al terapiei cu alendronat este ulceraţia esofagiană (eroziunile esofagiene), datorită efectului iritant pe esofag. Pentru a evita această complicaţie nedorită se impun unele măsuri în administrarea preparatului: înghiţirea cu o cantitate mare de apă plată şi rămânerea ulterior în poziţie verticală minimum 30 minute. Administrarea 1/săptămână reduce efectele adverse şi creşte complianţa.

Divizarea tabletelor creşte riscul de iritaţie esofagiană.

Bifosfonaţii de a treia generaţie sunt practic lipsiţi de toxicitate, fiind fără efecte adverse esofagiene.

Risedronatul previne pierderea de os postmenopauză, în doze de 5 mg/zi scade incidenţa fracturilor vertebrale cu 41%-49% la 3 ani de tratament, cu o scădere cu 30% a riscului de fractură de şold.

Bifosfonaţii au indicaţie de elecţie în tratamentul osteoporozei confirmate prin măsurarea DMO (scor T < -2,5 DS).

5. *Calcitonina* este un hormon peptidic secretat de celulele parafoliculare tiroidiene, cu efect inhibitor al resorbţiei osoase prin reducerea numărului şi activităţii osteoclastelor (acţiune directă la nivelul osteoclastelor).

Calcitonina are proprietăţi analgezice prin acţiuni periferice şi centrale de inhibare a eliberării de β-endorfine. În doze farmacologice, efectul net al acestui agent osteoresorbtiv, calcitonina, este de reducere a pierderii de masă osoasă.

Principalele calcitonine disponibile pentru tratament sunt: umană (sintetică), porcină, de somon (sintetică) şi de ţipar.

Potenţa antiresorbtivă de 50-100 ori mai mare a calcitoninei de somon comparativ cu celelalte tipuri, face ca această calcitonină să fie utilizată aproape exclusiv în tratamentul osteoporozei.

Calcitonina sintetică de somon se poate administra parenteral (injecţii intramusculare sau subcutane) sau, mai recent, sub formă de spray nazal – formulă terapeutică cu o excelentă tolerabilitate şi uşurinţă de administrare.

Calcitonina sintetică de somon sub formă de spray nazal este actual o alternativă terapeutică la femeile postmenopauză cu osteoporoză instalată, care nu beneficiază de tratamentul estrogenic (contraindicaţii, refuz). În plus, efectele analgezice asigură un beneficiu terapeutic adiţional la pacientele cu fracturi vertebrale.

Tratamentul injectabil cu calcitononă sintetică de somon în doze de 50-400 UI administrate zilnic, la două zile sau bisăptămânal determină o stabilizare a pierderii de masă osoasă, cu creşteri ale DMO maximale la nivelul coloanei vertebrale. Are efecte mai reduse în scăderea pierderii de os cortical.

Doza de calcitonină sintetică de somon în administrarea prin spray nazal este de 200 UI/zi, doză la care se obţine o creştere de 3% anual a DMO vertebrale. Femeile cu osteoporoză instalată cu dureri la nivelul coloanei vertebrale prezintă cele mai bune răspunsuri la tratament.

6. *Tibolon* este un analog sintetic al steroizilor gonadali din familia norpregnanilor, cu acţiune tisular specifică, având efecte combinate estrogenice, progesteronice şi androgenice. Tibolon este convertit în trei metaboliţi activi care diferă în afinitatea lor pentru receptorii hormonilor steroizi sexuali.

Scanned with OKEN Scanner

Tibolon, administrat în doze de 2,5 mg/zi, previne pierderea de masă osoasă la femeile în postmenopauză şi menţine integritatea scheletală. Ameliorează simptomatologia menopauzei (valurile de căldură) şi troficitatea vaginală.

La nivel endometrial induce atrofie, tratamentul nefiind însoţit de sângerări vaginale. Tibolon scade nivelul HDL – colesterolului, cu o potenţială creştere a riscului bolilor cardiovasculare.

Efectul proliferativ pe ţesutul mamar pare a fi neglijabil (1% din efectul estradiolului) şi în plus s-a dovedit că promovează apoptoza în celulele mamare normale şi canceroase.

7. *Ipriflavona* este un derivat sintetic de izoflavone. Datele preliminare sugerează că acest compus inhibă resorbţia osoasă, având un moderat efect de stimulare a formării osoase. Ipriflavona este actual introdusă într-un studiu multicentric european care va confirma efectele osoase şi beneficiile terapeutice pentru osteoporoză.

8. *Parathormonul* (PTH). Deşi excesul cronic de PTH determină resorbţie osoasă şi scăderea DMO, administrarea intemitentă de PTH injectabil stimulează formarea osoasă, îngroşarea corticală şi a trabeculelor osoase. Studii recente au evidenţiat efectul adminstrării PTH s.c. 20 micrograme (fragmentul peptidic 1-34 de PTH recombinant uman) asupra masei osoase şi riscului de fracturi, cu scăderea importantă a riscului de fracturi vertebrale (risc relativ de 0,35) şi o scădere cu 53% a fracturilor non-vertebrale după 19 luni de tratament. Creşterea DMO a fost de 9% la nivel vertebral şi de 3% la nivelul colului femural. PTH este în curs de aprobare pentru tratamentul osteoporozei.

În concluzie, tratamentul osteoporozei trebuie administrat la femei în postmenopauză cu fracturi vertebrale, cu fracturi non-vertebrale şi DMO scăzută, precum şi la femei cu osteoporoză diagnosticată pe criteriile OMS. Fracturile vertebrale reprezintă cea mai obişnuită modalitate de prezentare a osteoporozei la femei peste 60 de ani, şi trebuie obligatoriu tratate. Riscul unei femei cu o fractură vertebrală de a face o a 2-a fractură în următorul an este de 20%. Cele mai bune opţiuni terapeutice sunt: alendronatul, risedronatul, raloxifenul, bazat pe dovezi certe ale efectului antifractură vertebrală ale acestor medicamente, la femei postmenopauză peste 60 de ani.

Prezenţa unei fracturi de şold este, de asemenea, o indicaţie terapeutică majoră, în timp ce prezenţa altor fracturi de fragilitate se tratează în funcţie de valoarea DMO, vârstă, prezenţa altor factori de risc pentru osteoporoză. Valoarea DMO are o importanţă esenţială în evaluarea riscului de fracturi osteoporotice, întrucât se ştie că scăderea DMO cu 1 DS dublează riscul de fractură.

Femeile postmenopauză fără fracturi osteoporotice se tratează în funcţie de DMO, diagnosticul osteoporozei (criteriile OMS) necesită obligatoriu tratament. Osteopenia necesită tratament profilactic, în funcţie de vârsta pacientei, intervalul de timp postmenopauză, acuzele asociate: THS este prima alegere la femei imediat postmenopauză cu tulburări neurovegetative, Raloxifenul este o alternativă pentru femei aflate la distanţă de momentul instalării menopauzei, iar bifosfonaţii sunt prima alegere la femeile cu cel mai mare risc de fractură de şold.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburări ale funcţiei cognitive

Legătura dintre hormonii estrogeni şi tulburări ale funcţiei cognitive, în special demenţa senilă – boala Alzheimer, este susţinută de incidenţa crescută a bolii Alzheimer la femeile în postmenopauză, aproximativ de 3 ori mai mare la femei decât la bărbaţii de aceeaşi vârstă. De asemenea, studiile clinice au evidenţiat că administrarea de estrogeni în postmenopauză îmbunătăţeşte memoria şi viteza motorie şi previne declinul funcţiei cognitive. O metaanaliză pe un număr impresionant de studii observaţionale a arătat ca THS în postmenopauză determină scăderea importantă (risc relativ de 0,71) a riscului demenţei (bolii Alzheimer), mai ales la femeile care încep THS imediat postmenopauză.

Studii in vitro (culturi celulare) au evidenţiat mecanismele prin care estrogenii intervin în neuroprotecţie: protejarea împotriva stresului oxidativ, stimularea funcţiei neuronale (intervin în modularea sintezei neurotransmiţătorilor şi a receptorilor lor), inducerea sintezei de proteine neuronale. Studii clinice cu tomografie de emisie pozitronică şi rezonanţă magnetică nucleară au demonstrat modificări metabolice în regiuni specifice ale SNC (hipocamp) la femei sub tratament estrogenic oral, comparativ cu femei fără tratament.

Recent (2003) au fost publicate rezultatele studiului clinic randomizat WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study) (371) cu date conflictuale (susţinute şi de alte câteva studii randomizate mai mici), care au arătat că hormonii estrogeni nu ameliorează funcţia cognitivă şi nu previn demenţa la femei peste 65 de ani. WHIMS a investigat 4 532 femei postmenopauză cu vârste 65-79 de ani, la care la peste 2 000 dintre femei s-a administrat THS continuu combinat: estrogeni echini conjugaţi 0,625 mg/zi plus medroxiprogesteron acetat 2,5 mg/zi, în restul cazurilor fiind administrat placebo. După o durată medie a studiului de 4,2 ani, concluzia studiului a fost ca THS nu a îmbunătăţit funcţia cognitivă, şi chiar a deteminat o creştere de aprox. 2 ori a riscului de boală Alzheimer la femeile utilizatoare de THS în vârstă de peste 65 de ani. WHIMS este primul studiu important randomizat-control care evidenţiază lipsa efectelor THS asupra bolii Alzheimer, şi chiar o creştere a riscului de demenţă, dar limitarea majoră a WHIMS este lipsa evaluării efectelor THS la femei sub 60 de ani în postmenopauză, precum şi a efectelor altor preparate estroprogestative asupra prevenţiei tulburărilor cognitive, fiind aşteptate şi alte studii clinice randomizate pentru elucidarea rolului estrogenilor în prevenţia şi tratamentul bolii Alzheimer.

Intervenţia terapeutică prin THS reprezintă o decizie majoră, bazată pe:

- evaluarea riguroasă a raportului beneficii/riscuri,
- simptomatologia clinică,
- vârsta femeii,
- durata terapiei (pe termen lung sau scurt),
- starea de sănătate, medicaţie asociată,

care vor determina alegerea :

- tipului produsului hormonal estroprogestativ
- dozei
- căii de administrare
- modului de administrare
- duratei de administrare

INDICAŢII ABSOLUTE ALE THS

- Insuficienţa ovariană prematură
- Ovariectomia precoce (sub 50 ani)
- Sângerări uterine disfuncţionale în premenopauză
- Simptomatologie neurovegetativă de menopauză
- Atrofie urogenitală
- Prevenţia osteoporozei la femei cu risc crescut pentru osteoporoză
- Dislipidemie (LDL crescut şi HDL scăzut-factori de risc pentru boala coronariană)
- Tulburări ale funcţiei cognitive-prevenţie
- Hirsutism/virilizare datorită dezechilibrului estrogeni/androgeni
- Prevenţia primară de boli cardiovasculare (?)

CONTRAINDICAŢII ABSOLUTE ALE THS

- Sarcină, lactaţie
- Sângerare vaginală nediagnosticată
- Cancer de sân, endometru; istoric familial sever de cancer de sân (anomalie genetică BRCA 1 şi 2)
- Boală tromboembolică venoasă activă, embolism pulmonar, coagulopatii congenitale, sicklemie
- Boala hepatică activă
- Meningiom – contraindicaţie pentru progestogene
- Refuzul pacientei

Contraindicaţiile relative pentru THS. În prezenţa unor anumite afecţiuni se impune prudenţă în administrarea THS, alegerea unei anumite căi de administrare sau necesitatea unor evaluări specifice în timpul tratamentului.

CONTRAINDICAŢII RELATIVE (CONSIDERAŢII SPECIALE)

- Boală tromboembolică în antecedente
- HTA severă
- Infarct miocardic acut în antecedente recente
- Insuficienţa cardiacă
- Hipertrigliceridemie
- Diabet zaharat
- Litiaza biliară, pancreatita
- Endometrioza, fibromatoza uterină
- Mastopatie fibrochistică
- Imobilizare prelungită
- Epilepsie
- Melanom malign

Preparate estrogenice utilizate. Căi de administrare a hormonilor estrogeni în cadrul THS

THS este o denumire generică, dar nu toate preparatele estrogenice sunt la fel – există o variabilitate substanţială în farmacodinamica estrogenilor, diferenţe majore interindividuale în concentraţia plasmatică, metabolismul local, numărul receptorilor

Scanned with OKEN Scanner

estrogenici α şi β şi interacţiunea estrogen –receptor modulată de o serie de factori. Astfel, estrogenii biologici activi nu pot fi consideraţi ca o singură clasă omogenă. În funcţie de structura steroidă identică sau nu cu estrogenii secretaţi de ovar, se distinge o grupă de estrogeni: E2 -17 beta estradiol, E1-estrona şi E3-estriolul, împreună cu unii compuşi modificaţi chimic, precum estradiol piperazin sulfat, şi o altă grupă de estrogeni echini conjugaţi extraşi din urina de iapă gestantă şi modificaţi chimic. Estradiolul are o putere biologică de 10 ori mai mare decât a estronei, şi de 80 de ori mai mare decât a estriolului.

Estrogenii echini conjugaţi EEC conţin 5 steroizi bine caracterizaţi – estrona sulfat, echilin sulfat, 17 alfa dihidroechilin sulfat, 17 beta dihidroechilin sulfat şi 17 alfa estradiol sulfat, dar peste 200 de componente steroide s-au identificat în EEC, fiind însă incomplet caracterizate din punct de vedere al farmacocineticii şi al activităţii biologice.

Calea de administrare a hormonilor estrogeni poate fi :

– orală,
– transdermică –plasturi, gel,
– subcutană – implant,
– vaginală – creme, tablete, inele,
– intranazală –în studiu,

cu diferenţe majore în biodisponibilitate, căi de metabolizare, doze, avantaje şi dezavantaje.

Administrare estrogenilor se doreşte a fi cât mai fiziologică (niveluri plasmatice ale E2 comparabile cu cele din faza foliculară a ciclului menstrual – 40-100 pg/ml). Nivelul prag al E2 pentru a realiza beneficiile terapeutice este de 50-60 pg/ml.

Administrarea orală a hormonilor estrogeni în THS

Biocinetică: conversie în E1 la nivelul mucoasei intestinale şi un prim pasaj hepatic cu pierdere a 30% din bioactivitate, fiind necesare doze semnificativ mai crescute decât în administrarea transdermică. Administrarea orală a estrogenilor determină stimularea enzimelor şi sintezei proteice hepatice; metabolizarea E2 este predominant oxidativă, iniţial reversibilă în E1, apoi în metaboliţii finali-glucuronid şi sulfataţi. Prin administrarea orală rezultă concentraţii plasmatice crescute de E1.

Dozele de estrogeni şi concentraţiile plasmatice în administrarea orală

Doza de estrogeni (mg/zi)	Nivel plasmatic (pg/ml)	
	Estradiol E2	Estrona E1
Estrogeni echini conjugaţi EEC 0,625 mg	39	153
Estrogeni echini conjugaţi EEC 1,25 mg	60	220
17 beta E2 micronizat 1 mg	35	190
17 beta E2 micronizat 2 mg	63	300
E1 sulfat 0.625 mg	34	125
E1 sulfat 1,25 mg	42	220

Scanned with OKEN Scanner

Avantaje ale administrării orale a estrogenilor :
– creşterea HDL-C şi scăderea LDL-C, homocisteinei, apolipoproteinei-a (Apo a)
– profilul colesterolului plasmatic favorabil este realizat prin metabolismul hepatic al estrogenilor
– scăderea fibrinogenului şi PAI-1 (fibrinoliza)
– creşterea SHBG (favorabil pentru hirsutism)

Dezavantaje ale administrării orale a estrogenilor:
– creşterea trigliceridelor
– creşterea angiotensinei, reninei plasmatice (HTA)
– creşterea sintezei (efect inductor enzimatic) sau alterarea metabolizării hepatice de factori implicaţi în coagularea sângelui (fc VII, VIII, PRC) – cu efect procoagulant.

Astfel, când factorul de risc principal pentru boala coronariană la femeia în postmenopauză este profilul lipidic nefavorabil – LDL-C crescut şi HDL-C scăzut, ţinta majoră a estrogenilor în THS este ficatul, determinând ameliorarea raportului LDL-C/HDL-C, dar cu riscul inducerii modificărilor coagulabilităţii sangvine şi a creşterii trigliceridelor plasmatice, precum şi a creşterii nivelului plasmatic de estronă.

CONTRAINDICAŢII PENTRU THS ORAL
- Istoric de accident tromboembolic
- Istoric de IMA recent
- Istoric de AVC recent
- HTA severă
- Diabet zaharat
- Obezitate
- Hipertrigliceridemie
- Fumat

Administrarea percutană (transdermică) a hormonilor estrogeni în THS

Produse folosite: estradiol sub formă de gel, patch, implant subcutan sau intramuscular (depot).

Biocinetică: evitarea primului pasaj hepatic şi, implicit, a metabolizării, cu eliberare şi niveluri plasmatice constante ale estradiolului, realizând un profil hormonal mai fiziologic decât în administrarea orală (cu niveluri plasmatice scăzute ale estronei).

Dozele de estrogeni şi concentraţiile plasmatice în administrarea non-orală

Doza de estrogeni	Nivel plasmatic E2 (pg/ml)
17 beta Estradiol patch-eliberare 0,05 mg/zi	40-50
17 beta Estradiol patch-eliberare 0,1 mg/zi	70-100
17 beta Estradiol gel 1,5 mg/zi	60-70
17 beta Estradiol implant subcutan 25 mg/6 luni	

Avantaje ale administrării percutane a estrogenilor:
– scăderea semnificativă a trigliceridelor
– lipsa de activare a coagulării

Scanned with OKEN Scanner

– lipsa de stimulare a angiotensinei

Dezavantaje ale administrării percutane a estrogenilor:

– nu determină creşterea HDL-C şi scăderea LDL-C

– nu influenţează SHBG.

INDICAŢII PENTRU THS TRANSDERMIC

- Boală hepatică: status posthepatită, steatoză hepatică, hepatită cronică, ciroză hepatică
- Litiază biliară, colecistită, pancreatită
- Hipertrigliceridemie (mai ales tipurile I şi V)
- HTA
- Tratament cu hormoni tiroidieni
- Diabet zaharat
- Fumat
- Afecţiuni gastrointestinale (tulburări de absorbţe)

Administrarea vaginală a hormonilor estrogeni în THS

Se preferă pentru manifestările urogenitale: atrofia epiteliului vaginal şi manifestările asociate, manifestări urinare (incontinenţa urinară, infecţii urinare recurente), premergător chirurgiei de tract genital inferior, asociat THS sistemic.

Absorbţia sistemică în administrarea vaginală este la valori de 1 din cea orală, dar tratamentul pe cale vaginală timp îndelungat şi în doze mari poate produce stimulare endometrială. Un test la progesteron după 3 luni de tratament estrogenic va indica dacă endometrul este hiperplazic, prin apariţia sângerarii endometriale şi va impune administrarea de tratament combinat estroprogestativ.

Tratamentul estrogenic pentru tulburările trofice ale tractului urogenital

Cale vaginal?	
17beta Estradiol	Tablete vaginale 0,25 mg/zi
	Inel vaginal 2 mg/lun?
Estrogeni echini conjuga?i	Crem? vaginal? 0,625 mg/1g crem?
Estriol	Tablete vaginale 0,5 mg
	Crem? vaginal? 0,1% 1 mg/1g crem?/zi
Cale oral?	
Estriol	Comprimate 0,25 mg, 1 mg, 2 mg (2-4 mg/zi)

Progesteronul în cadrul THS

Progesteronul este indicat în asociere cu estrogenii pentru a preveni hiperplazia endometrială şi carcinomul endometrial (determină inducerea transformării secretorii endometriale) la femeile în postmenopauză cu uter intact.

Se cuvine de la început o precizare privind terminologia corectă referitoare la produsele progesteronice. Termenul generic de *„progestogene"* sau *„progestative"* cuprinde cele 2 mari clase de produse: *Progesteronul* – care defineşte progesteronul

endogen şi progesteronul natural micronizat, şi *Progestinele* – care reprezintă toate preparatele sintetice. Progestogenele optime utilizate pentru THS trebuie să exercite eficacitate maximă la doze cât mai reduse şi cu efecte adverse minore (cu specificitate de receptor maximală). O clasificare a progestogenelor din punct de vedere structural şi al mecanismelor de acţiune este redată în tabelul următor (359):

Progestativ	Efect anti estrogenic	Efect estrogenic	Efect androgenic	Efect gluco-corticoid	Efect anti-mineralo-corticoid
Progesteron					
Progesteron natural micronizat	+	–	–	–	+
Progestine					
Deriv. de Retroprogesteron					
Didrogesteron	–	–	–	–	–
Deriv. de 19-Nortestosteron					
Noretisteron	+	+	+	–	–
Levonorgestrel	+	–	+	–	–
Desogestrel	+	–	+	?	–
Gestoden	+	–	+	+	+
Dienogest	–	–	–	–	–
Norgestimat	+	–	+	–	–
Deriv. de Hidroxiprogesteron			±	+	–
Medroxiprogesteron acetat	+	–			
Cyproteron acetat	+	–	anti-androgen	+	–
Deriv. de 19 Norprogesteron					
Nomegestrol	+	–	±anti-androgen	+	–

Progestogene: dozele recomandate în cadrul THS

Preparat	Doză de transformare endometrială (mg/ciclu p.o.)	THS secvenţial (10-14 zile)	THS continuu
Progesteron natural micronizat	2400	200 mg	200 mg
Didrogesteron	140	10-20 mg	10 mg
Medroxiprogesteron acetat	80	5-10 mg	2,5 mg
Noretisteron	100-150	0,7-1 mg	1 mg
Noretisteron acetat	30-60	1mg	0,5 mg
Levonorgestrel	6	75 µg	30 µg

Nu toate progestogenele sunt identice, existând diferenţe majore privind relaţia structură-activitate, datorită diferenţelor în structura chimică, farmacodinamică şi legarea de receptor (interacţiune nu numai cu receptorul progesteronic, dar şi cu alţi receptori steroizi nucleari – androgenic, glucocorticoid, mineralocorticoid sau estrogenic). Progesteronul natural micronizat şi unele dintre derivatele sale, precum

Scanned with OKEN Scanner

cele de 19-Norprogesteron şi didrogesteronul nu se leagă de receptorul androgenic şi, ca atare, nu posedă efecte androgenice. Progestinele sintetice, derivatele de 19 Nortestosteron şi chiar unele derivate de 17 Hidroxiprogesteron, precum medroxiprogesteronul acetat, exercită unele acţiuni androgenice şi glucocorticoid-like, ceea ce explică efectele pe factorii de risc cardiovasculari – metabolism lipidic (scăderea HDL-colesterol) şi glucidic (intoleranţa la glucoză), endoteliu vascular, muşchi neted vascular, placa de aterom. Progesteronul natural nu are efectele adverse pe profilul lipidic şi reactivitatea vasculară, având chiar beneficii adiţionale: efect direct vasodilatator, inhibarea proliferării muşchiului neted vascular, efect spironolactona-like (280).

Recent se discută efectul anxiolitic, antidisforic şi sedativ al progesteronului natural, exercitat prin metabolitul sau 5 alfa pregnanolon (produs inclusiv local la nivelul SNC) – agonist de receptori GABA. Progesteronul este considerat astfel un neuroprotector potent, acţionând sinergic cu estradiolul (studiile privesc până în acest moment numai progesteronul natural micronizat).

Criteriile actuale pentru selecţia unui progestativ optim în cadrul THS estroprogesteronic la femeile în postmenopauză sunt :

- Controlul hiperplaziei endometriale – observat pe termen lung prin rata inducerii amenoreei (la administrarea continuă) sau a sângerărilor uterine de privaţie (la administrarea ciclică).
- Păstrarea efectelor favorabile ale hormonilor estrogeni pe profilul lipidic (în special pe HDL-colesterol).
- Neinfluenţarea metabolismului glucidic.
- Lipsa contracarării efectelor estrogenilor pe peretele arterial.
- Lipsa efectelor pe sistemul coagulării.
- Adiţional: efecte specifice ale progestativului pe SNC sau endoteliul vascular.

Modalităţi de administrare a THS estroprogestativ în postmenopauză

Sunt utlilizate 2 scheme de administrare (57):

- THS ciclic (secvenţial): 2 modalităţi

1 E 25 3-5 zile pauză, şi reia 1 E 25
12 P 25 12 P 25
sau 14 P 25 14 P 25

1 E continuu zilnic
1 P 10 1 P 10
sau
1 P 14 1 P 14

THS ciclic determină în 90% din cazuri apariţia sângerărilor uterine de privaţie într-o manieră predictibilă, după cele 10-14 zile de tratament cu progestative. Prescrierea separată a hormonilor estrogeni şi a progestativelor permite un grad mai crescut de flexibilitate în ajustarea dozelor.

Scanned with OKEN Scanner

• THS continuu :

1 : E continuu zilnic

1 P continuu zilnic

THS continuu induce atrofie endometrială şi amenoree în 80% din cazuri după 6 luni de administrare, dar se pot produce sângerări uterine neregulate („spotting") în 20% din cazuri. Această formă de administrare asigură o complianţă mai crescută la tratament, prin evitarea sângerărilor de privaţie care pentru multe femei în postmenopauză reprezintă un inconvenient. Persistenţa sângerarilor uterine la peste 6 luni de tratament obligă la investigarea cauzei de sângerare – hemoragie de privaţie sau hiperplazie endometrială/cancer endometrial. Se recomandă screeningul prin examenul ecografic cu sonda endovaginală şi măsurarea grosimii endometrului. O grosime endometrială <5 mm permite un tratament conservator, în timp ce o grosime egală sau mai mare de 5 mm necesită efectuarea unei biopsii de endometru (167).

Rolul hormonilor androgeni în tratamentului hormonal substitutiv la femeile în postmenopauză

Dehidroepiandrosteron sulfat – DHEAS

DHEA şi esterul sau sulfat – DHEAS sunt hormoni slabi androgeni secretaţi de corticosuprarenală în principal şi în cantitate redusă de ovar, al căror efect este exercitat prin conversia periferică în hormoni androgeni şi estrogeni. Nivelul circulant al DHEA şi DHEAS scade cu vârsta, ceea ce a condus la ipoteza că aceste modificări hormonale ar fi responsabile de unele modificări patologice asociate vârstei, şi la considerarea DHEAS ca hormon "anti-ageing".

Studii clinice au evaluat efectele administrării unor doze de 50-100 mg/zi DHEAS la femei în postmenopauză, arătând refacerea nivelurilor fiziologice circulante de DHEA şi DHEAS, cu creşterea testosteronului, androstenedionei, estradiolului, estronei, beta-endorfinelor şi allopregnanolonei. De asemenea, s-a observat creşterea densităţii minerale osoase la o durata de administrare de 12 luni, în principal prin efectul androgenilor de stimulare a formării osoase, alături de efectul antiresorbtiv osos al estrogenilor. De asemenea, stimulează maturaţia epiteliului vaginal, aparent fără efect stimultor asupra endometrului. Studii recente au utilizat DHEAS în doze mici 25mg/zi la femeile în postmenopauză, observând efecte favorabile – efect anxiolitic, ameliorarea libidoului, a funcţiilor cognitive; aceste efecte se datorează efectelor directe ale DHEAS la nivelul SNC, acţionând prin legarea de receptorii GABA, precum şi prin intermediul metabolitului allopregnanolon. De asemenea, administrarea DHEAS determină creşterea nivelului beta endorfinelor circulante şi la nivel SNC, cu rol cunoscut în reglarea sistemului limbic şi a funcţiilor hipotalamice – starea afectivă, analgezie, termoreglare, comportament sexual (148). DHEAS se poate considera astfel un steroid neuroactiv, întrucât este produs şi în SNC. Aceste studii prelimiare atestă eficacitatea DHEAS la femeile în postmenopauză, dar sunt necesare mai multe studii pentru evaluarea efectelor acestui steroid la nivelul sânului, endometrului şi asupra parametrilor metabolici.

Scanned with OKEN Scanner

Testosteronul

Nivelul androgenilor circulanţi scade după menopauză; androgenul principal este androstenediona, a cărei secreţie este predominant de origine suprarenală, cu o contribuţie mică din stroma ovariană. Cantitatea totală de testosteron produsă este scăzută, întrucât sursa principală – conversia periferică a androstenedionei – este redusă. Nivelul redus al estrogenilor în postmenopauză determină scăderea producţiei hepatice a SHBG (sex hormone binding globulin), ceea ce permite o creştere a fracţiei libere de testosteron, comparativ cu fracţia legată şi este responsabilă de apariţia unor semne clinice de uşor exces androgenic la femeile în postmenopauză, precum hirsutismul.

Printre efectele benefice potenţiale ale terapiei cu testosteron la femei în postmenopauză se numără îmbunătăţirea profilului psihologic, al funcţiilor cognitive şi corectarea disfuncţiilor sexuale, precum tulburările de dorinţă sexuală sau orgasm. Aceste efecte, însă, se obţin prin administrarea unor doze relativ crescute de testosteron (oral sau transdermic), asociate cu impact negativ asupra profilului lipidic plasmatic (creşterea LDL-colesterol şi a trigliceridelor, scăderea HDL-colesterol), şi apariţia semnelor clinice de virilizare (hirsutism, acnee, îngroşarea vocii, hipertrofie musculară etc.). Administrarea de testosteron trebuie obligatoriu însoţită de un progestativ la femeile cu uter intact, deoarece nu protejează endometrul. Terapia cu testosteron este utilizată cu precădere la femei cu menopauză chirurgicală şi în insuficienţa ovariană prematură. Administrarea de testosteron contribuie şi la menţinerea masei osoase. Un consens asupra dozelor de testosteron recomandate şi asupra efectelor la nivel mamar şi endometrial, prin impactul estrogenilor rezultaţi din aromatizarea testosteronului, nu există.

Tratamentul substitutiv androgenic la femei

Preparat	Doza	Cale de administrare
Metiltestosteron	1,25-2,5 mg/zi	Oral
Testosteron undecanoat	40-80 mg zilnic sau la 2 zile	Oral
Esteri de testosteron	50-100 mg la 4-6 săpt.	I.M.
Testosteron	50 μg /zi – plasture	Patch -transdermic

Insuficienţa ovariană prematură

Insuficienţa ovariană prematură se caracterizează prin amenoree, infertilitate şi deficit hormonal sexosteroid cu creşterea hormonilor gonadotropi la femei sub vârsta de 40 de ani. Incidenţa este de 1% la femeile în vârstă de 40 ani şi de 0,1% la femeile de 30 de ani. Insuficienţa ovariană prematură nu trebuie considerată o menopauză prematură, întrucât 1/2 din pacientele cu cariotip normal prezintă la examenul ecografic foliculi ovarieni care funcţionează intermitent. Pierderea prematură a activităţii ovariene are consecinţe psihosociale semnificative şi implicaţii medicale majore, fiind asociată cu o dublare a ratei mortalităţii. Aceste paciente prezintă o pierdere importantă de masă osoasă cu risc crescut de osteoporoză şi fracturi osteoporotice, şi o creştere semnificativă a riscului de boli cardiovasculare.

Scanned with OKEN Scanner

Etiologia insuficienţei ovariene premature (203)

Disfuncţie foliculară ovariană
- Autoimună – izolată sau în cadrul sindroamelor poliglandulare autoimune
- Iatrogenă –chimioterapie, radioterapie
- Deficite enzimatice – 17α-hidroxilaza, 17-20 desmolaza
- Anomalii de receptor pentru gonadotropi
- Idiopatică –cariotipic normală

Depleţie foliculară ovariană
- Anomalii cariotip – cel mai frecvent mozaicisme cromozom X (45,XO/46,XX; 46XX/47,XXX)
- Iatrogenă –chimioterapie, radioterapie
- Galactozemie
- Idiopatică – cariotipic normală

Sindroame genetice rare
- Sindrom Perrault –surditate cu insuficienţă ovariană prematură familială – autosomal recesiv
- Blefarofimoza, ptoza, epicantus inversus, insuficienţa ovariană prematură – autosomal dominant

Tratamentul hormonal substitutiv THS al insuficienţei ovariene premature

Terapia substitutivă estroprogestativă este obligatorie la pacientele cu insuficienţă ovariană prematură, pentru a compensa producţia scăzută de hormoni sexosteroizi. THS în insuficienţa ovariană prematură prezintă câteva particularităţi, şi anume : doze mai crescute de hormoni estrogeni, o durată a administrării care continuă cel puţin până la vârsta la care survine menopauza naturală (în medie 50 de ani).

THS în insuficienţa ovariană prematură

Preparat	Doza	Cale de administrare
Estrogeni		
17 beta Estradiol micronizat	2-4 mg	Oral, zilnic
Estrogeni echini conjugaţi	1,25 mg	Oral, zilnic
Patch estradiol	100 µg	Transdermic, de 2 ori/săpt.
Progestogene		
Progesteron natural micronizat	200 mg	Oral, 12-14 zile/luna
Didrogesteron	10-20 mg	Oral, 12-14 zile/luna
Noretindron	0,7 mg	Oral, 12-14 zile/luna
Noretisteron acetat	1 mg	Oral, 12-14 zile/luna
Medroxiprogesteron acetat	10 mg	Oral, 12-14 zile/luna

Sângerările uterine disfuncţionale în perimenopauză

Una dintre problemele majore care survin la femeia în perimenopauză o constituie sângerările uterine disfuncţionale: metroragii, menoragii, hipermenoree,

datorate insuficienţei luteale, anovulaţiei, şi corelate histologic cu o structură endometrială anormală – proliferare endometrială şi hiperplazie glandulochistică. În perioada de perimenopauză, etiologia sângerărilor uterine disfuncţionale este reprezentată de excesul de hormoni estrogeni, cu deficit de progesteron datorită ciclurilor menstruale anovulatorii, care alternează cu cicluri ovulatorii. Administrarea unui progestativ 12-14 zile/lună reprezintă o atitudine terapeutică de bază.

La femeile în postmenopauză, de obicei în primii ani de la încetarea funcţiei ovariene, sângerările uterine sunt neobişnuite dacă femeia nu este sub THS. Cel mai frecvent apar la femei obeze, prin creşterea aromatizării periferice a androstenedionei adrenale. Din punct de vedere al examenului histopatologic al biopsiilor endometriale efectuate pentru diagnosticul sângerărilor uterine în postmenopauză, carcinomul endometrial este întâlnit numai în 1-2 % din cazuri, mai frecvente fiind hiperplaziile endometriale (15%) sau polipii endometriali (3%).

Riscuri, efecte adverse ale THS

THS şi cancerul de sân

În ciuda a numeroase studii epidemiologice până în prezent care au analizat riscul de cancer mamar în THS, există încă unele incertitudini şi controverse. O metaanaliză recentă (332) (1997 – Collaborative Group on Hormonal Factors în Breast Cancer) asupra a 52 705 paciente cu cancer mamar şi 108 411 fără cancer mamar, a relevat o creştere uşoară semnificativă statistic a riscului de cancer mamar la utilizatoare curente şi recente de THS. Riscul creşte cu durata utilizării, fiind mai important la > 5 ani de utilizare a THS, mai ales la utilizatoarele curente sau recente (care au întrerupt THS cu mai puţin de 5 ani în urmă). Creşterea riscului de cancer mamar este de 2,3%/an de utilizare, şi dispare la 5 ani de la întreruperea THS. În schimb, supravieţuirea "recent users" de THS cu cancer mamar este semnificativ mai bună decât a celor "past users" sau "never users", datorită monitorizării mamografice atente a femeilor în timpul THS. Aceeaşi metaanaliză a raportat un procent mai crescut de carcinoame in situ, comparativ cu cele invazive, rezultate similare arătând şi alte studii observaţionale. Carcinoamele invazive la pacientele cu THS sunt mai puţin agresive decât la cele fără THS, având un profil histologic favorabil.

Studiul WHI (336) a avut printre obiectivele primare evaluarea riscului de cancer de sân sub THS continuu combinat (EEC 0,625 mg/zi + MPA 2,5mg/zi) cu rezultate publicate în JAMA 2002, şi sub tratament estrogenic singular (EEC 0,625 mg/zi) la femei histerectomizate, al cărui rezultat este aşteptat în anul 2004. Studiul WHI – ramul cu THS estroprogestativ care a cuprins 16 608 femei postmenopauză, dintre care 8 506 randomizate pentru EEC + MPA şi 8 102 cu placebo– a fost oprit după 5,2 ani datorită înregistrării a 20 de evenimente nefavorabile la 10 000 paciente/an. Studiul a evidenţiat o creştere cu 26% a riscului pentru cancer de sân (38 cazuri cu THS versus 30 cazuri placebo la 10 000 paciente/an), respectiv un risc relativ de 1,26 pentru carcinom mamar invaziv, dar fără diferenţe între cele 2 grupe în ceea ce priveşte carcinomul in situ. Riscul este mai crescut la "past users" comparativ cu "never users" care prezintă un risc relativ nesemnificativ de cancer de sân, de 1,06. Nu au fost diferenţe între cele 2 grupe privind rata totală a mortalităţii. Riscul uşor crescut de cancer mamar s-a observat mai devreme decât anticipat de studiile

Scanned with OKEN Scanner

observaţionale (adică la peste 5 ani de utilizare), respectiv la 4 ani de administrare THS. Astfel, datorită duratei scurte a studiului, THS se poate considera mai degrabă un promotor al creşterii unei tumori mamare preexistente, decât agent cauzal-carcinogen direct. Câteva aspecte privind concluziile studiului WHI asupra cancerului mamar necesită un comentariu, şi anume: femeile înrolate în studiu au prezentat în 16% din cazuri istoric familial de cancer mamar; efectele mamare privind tipul THS utilizat în studiul WHI nu se pot extrapola şi la alte scheme terapeutice estroprogestative.

Studiul HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study), un studiu randomizat EEC 0,625mg + MPA 2,5 mg şi placebo, pe 2 763 femei în postmenopauză cu vârsta medie de 67 ani şi istoric de boală coronariană – care a examinat efectul THS combinat continuu asupra afecţiunilor cardiovasculare (obiectiv primar) şi a unor afecţiuni noncardiovasculare, printre care şi cancerul de sân. După o perioadă de urmărire de 4,1 ani, un procent de 93% dintre femei au fost urmărite pentru încă 2,7 ani –studiul HERS II (durata totală a studiului de 6,8 ani). Rezultatele studiului HERS II (JAMA 2002) au arătat, similar studiului WHI, o creştere uşoară a riscului de cancer mamar, cu un risc relativ de 1,27 (59 cazuri/10 000/an versus 50 cazuri/10 000/an) (189).

Administrarea THS la femeile în postmenopauză obligă la o evaluare judicioasă a necesităţii continuării terapiei după o perioadă de 4 ani.

Rolul progestogenelor

Există în prezent date din studii epidemiologice care evidenţiază influenţele potenţiale al progestogenelor în cadrul THS asupra riscului de cancer de sân.

Unele date recente arată că progestativele cresc riscul de cancer de sân în asociere cu estrogenii, comparativ cu administrarea singulară a estrogenilor.

Riscul creşte cu durata administrării, fiind mai mare la derivate de 19-nortestosteron decât la cele de 17-progesteron; administrarea ciclică asociază un risc relativ de 1,79 la 10 ani de utilizare, iar administrarea combinată de 1,23 la 10 ani de utilizare. În schimb, alte studii fie nu au arătat diferenţe între estroprogestogene şi estrogeni singulari asupra riscului de cancer de sân, fie au evidenţiat un rol protector mamar al progesteronului. Această lipsă de consens privind efectele progestogenului din THS asupra riscului de cancer mamar se poate explica prin diferenţele existente între variatele scheme de THS, cale de administrare, modele in vivo şi in vitro. Există diferenţe semnificative în ceea ce priveşte structura chimică a progesteronului şi a progestativelor, interacţiunea cu receptorii progesteronici la nivel tisular, şi nu în ultimul rând metabolismul local, la nivelul celulei mamare a progestogenelor.

THS şi cancerul de endometru

Riscul de cancer endometrial este practic eliminat prin asocierea unui progestativ la hormonii estrogeni în THS la femeile cu uter intact, şi prin monitorizarea atentă sub THS – controale ginecologice anuale, examen ecografic cu sondă endovaginală, biopsie endometrială în cazul evidenţierii hiperplaziei endometriale, investigarea sângerărilor uterine neregulate.

Efectul protectiv endometrial al progestogenelor este dependent de durata administrării – în THS ciclic durata optimă este de 12-14 zile/lună, de doza folosită, de schema THS utilizată. Rezultatele studiului WHI cu privire la cancerul endometrial

au demonstrat rolul protector al progestogenelor, cu un risc relativ de 0,83. THS continuu-combinat este preferabil regimului secvenţial în ceea ce priveşte siguranţa endometrului (inducerea atrofiei endometriale).

THS şi riscul de boala tromboembolică

THS oral creşte riscul de boală tromboembolică de 2-3 ori, cel mai important în primii 2 ani de administrare şi fără deosebire între estrogeni singulari sau estrogeni + progesteron. Riscul este accentuat în trombofilie. Hormonii estrogeni administraţi oral induc modificări ale hemostazei, prin efect procoagulant, în timp ce estrogenii transdermic nu produc modificări semnificative ale coagulabilităţii/fibrinolizei. Deşi se cunoaşte că hormonii estrogeni au unele efecte benefice pe fibrinoliză – scad nivelul fibrinogenului, scad PAI-1 (plasminogen activation inhibitor 1), şi cresc nivelul prostaciclinei şi al tromboxanului A2 plachetar cu efect antiagregant plachetar – aceste modificari par a nu fi importante în determinarea riscului crescut pentru trombembolism; este cunoscut în prezent că factorul de risc principal pentru trombembolismul venos este hipercoagulabilitatea şi nu fibrinoliza, care pare a avea un rol mai important în accidentele trombotice arteriale.

Studiul recent WHI (2002) a evidenţiat, în conformitate cu alte studii epidemiologice observaţionale şi studii randomizate mai mici, o creştere a riscului de tromboză venoasă profundă de 2 ori (34 accidente/10 000/an versus 16/10 000/an în grupul placebo), iar riscul relativ de trombembolism pulmonar a fost de 2,13 – sub tratament combinat continuu EEC 0,625 mg + MPA 2,5 mg. De asemenea, s-a notat un risc relativ de accident vascular ischemic de 1,41, şi de accident vascular hemoragic de 0,82, cu o creştere globală a riscului de accidente cerebrovasculare fatale şi nonfatale de 1,31 ori. Riscul de accidente tromboembolice nu se asociază cu utilizarea THS în antecedente, fiind mai crescut la utilizatoarele recente în primele 12-18 luni.

O metaanaliză recentă, după publicarea rezultatelor studiului WHI, a studiilor privind THS şi trombembolismul, a evidenţiat, de asemenea, un risc relativ de boală tromboembolică sub THS oral de 2,14.

Studiul HERS care a investigat efectele THS oral combinat EEC + MPA la femeile cu afecţiuni coronariene, a raportat de asemenea o creştere de 3 ori a riscului de trombembolism venos (34 accidente/10 000/an comparativ cu 12/10 000/an la placebo). Studiul HERS II, care a continuat pe o perioadă adiţională de 2,7 ani, a raportat un risc relativ global de 2,08 pentru boala tromboembolică la 6,8 ani de utilizare.

Studii observaţionale au arătat că tratamentul estrogenic scade riscul de boală cerebrovasculară la femeile sănătoase în postmenopauză. Majoritatea studiilor randomizate însă au evidenţiat că THS nu previn accidentele vasculare cerebrale la femeile sănătoase, cel mai adesea datorită creşterii trombembolismului în primul an de utilizare. La femeile în postmenopauză care au avut un accident vascular sau atac ischemic tranzitor, estrogenii nu reduc recurenţa accidentelor vasculare (Studiul WEST Women's Estrogen for Stroke Trial 2001). Rezultatele studiului WHI au arătat, de asemenea, o creştere a riscului de atac cerebral ischemic (trombotic), de 1,41 ori (29/10 000/an versus 21/10 000/an la placebo). O metaanaliză recentă (2002) asupra studiilor THS şi incidenţa accidentelor vasculare a relevat o uşoară creştere a riscului, de 1,12 ori sub THS.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, recomandările actuale sunt de a nu indica THS la femei în postmenopauză pentru prevenţia primară şi secundară de boală coronariană şi cerebrovasculară.

În decizia terapeutică privind administrarea THS în postmenopauză este important, la femeile cu accidente tromboembolice în antecedente, de a stabili circumstanţele de producere: o tromboză venoasă survenită de exemplu posttraumatic sau postchirurgical nu constituie argumente pentru a contraindica THS, dar obligă la prudenţă – doza minimă posibilă, pe cale non-orală. Riscul de trombembolism este mai crescut la femeile cu susceptibilitate crescută – de exemplu, trombofilie congenitală (anomalie a factorului V Leiden), şi influenţat, de asemenea, de factori precum imobilizarea prelungită, traumatisme, intervenţii chirurgicale majore; se recomandă întreruperea THS pe perioada imobilizării prelungite. De asemenea, dezvoltarea unui accident coronarian sau cerebral pe perioada THS obligă la întreruperea THS şi administrarea de tratament anticoagulant.

Riscul crescut al trombembolismului venos în primul an de administrare a THS oral indică susceptibilitatea crescută a unui subgrup de femei, inadecvat detectate; screeningul pentru trombofilie, mai ales la femeile cu istoric familial sugestiv de accidente trombotice, sau la femeile cu antecedente personale de trombembolism sub contraceptive orale sau în sarcină, este util pentru identificarea pacientelor cu susceptibilitate pentru a dezvolta boală tromboembolică sub THS.

Fibromatoza uterină. Fiind o tumoră estrogen-responsivă, există posibilitatea creşterii fibromului sub THS în postmenopauză. Studii au arătat că THS transdermic produce o creştere mai importantă a fibroamelor comparative cu THS oral. Conduita constă în administrarea THS continuu combinat cu preparat progestogen în doză şi durată optimă pentru siguranţă endometrială şi controale ginecologice repetate.

Endometrioza. Femeile cu antecedente de endometrioză pot prezenta acuze sub THS; se recomandă administrarea continuă combinată a THS, chiar la femeile histerectomizate, pentru evitarea sângerărilor de privaţie de la nivelul insulelor endometriale.

Mastoza fibrochistica. THS poate agrava durerea, tensiunea mamară la femei cu mastoză chistică preexistentă, fiind necesară administrarea ciclică a THS, cu zile de pauză. Mastopatia fibrochistică nu reprezintă o contraindicaţie pentru THS.

Litiaza biliară. Studii observaţionale şi randomizate au evidenţiat o creştere a riscului de patologie litiazică a vezicii biliare sub THS. Estrogenii administraţi oral favorizează litogeneza, prin scăderea acizilor biliari şi prin scăderea excreţiei biliare. Studiul HERS a arătat o creştere cu 38% a patologiei vezicii biliare, cu un risc relativ de 1,48 pentru colecistite şi chirurgie a tractului biliar. Litiaza biliară obligă la administrarea cu prudenţă a estrogenilor, în doze mici, transdermic.

Hipertrigliceridemia. Concentraţii crescute ale trigliceridelor plasmatice vor fi agravate de administrarea orală a estrogenilor. Se recomandă administrarea estrogenilor pe cale transdermică, în doze mici, şi în asociere cu medicamente hipolipemiante.

Lupusul eritematos sistemic. Unele studii arată influenţe negative ale THS estrogenic asupra bolii lupice, cu creşterea riscului de LES şi lupus discoid. Riscul de reapariţie a unui puseu de boala lupică este nesemnificativ la 1 an de utilizare a THS.

Scanned with OKEN Scanner

Astmul bronşic. THS estrogenic poate agrava astmul bronşic.

Migrena. Conduita terapeutică optimă pentru a preveni agravarea migrenei este de a evita fluctuaţiile nivelului sangvin al hormonilor, prin administrarea de estrogeni transdermic, şi a progestogenelor zilnic.

Epilepsia. Medicamentele antiepileptice accelerează metabolizarea hepatică a estrogenilor şi progesteronului, fiind necesare doze mai mari de THS. Tratamentul optim este cel combinat continuu.

Melanomul malign. Considerată în trecut o neoplazie estrogen-responsivă, datorită agravării în sarcină şi sub tratament cu contraceptive orale, astăzi nu există dovezi convingătoare ca THS influenţează negativ prognosticul melanomului malign.

Cancerul colorectal. Studiul WHI a relevat o scădere a riscului de cancer colorectal la THS, cu un risc rlativ de 0,63. Scăderea incidenţei cancerului colorectal sub THS cu 37% este în concordanţă cu alte studii epidemiologice.

Concluzii generale

Tratamentul simptomelor acute în peri- şi postmenopauză reprezintă o indicaţie majoră a THS, nici un alt tratament nefiind la fel de eficace. Rezultatele studiilor recente – creşterea riscului de cancer de sân şi lipsa dovezilor certe ale efectului cardioprotector al estrogenilor – ne obligă la o abordare mai restrictivă în cazul THS pe termen lung (>5 ani).

THS are beneficii majore privind calitatea vieţii femeii în postmenopauză, prevenţia şi tratamentul atrofiei urogenitale, şi prevenţia osteoporozei în cazuri bine selecţionate, la femeile cu risc crescut de fracturi osteoporotice. THS nu trebuie recomandat numai pentru prevenţia bolii cardiovasculare (263). THS selectat pe baza raportului beneficii/riscuri la nivel individual, pe o perioadă mai scurtă de timp (4-5 ani), reprezintă o terapie sigură şi extrem de eficace; este obligatorie evaluarea necesităţii continuării THS după 4 ani de administrare (282).

A priva o femeie în postmenopauză de beneficiile certe ale THS numai datorită temerilor legate de reacţiile adverse este o conduită nesatisfăcătoare; principiul «Primum, non nocere» se aplică atât prin exces, cât şi prin abstinenţă.

5. Stadiile îmbătrânirii reproductive, procesul de ageing al aparatului genital feminin. Elemente de ginecologie geriatrică

„Trebuie să dăm viaţă anilor, şi nu ani vieţii"
(Moore)

Cercetările din ultimii ani au adus noi date privind procesul de îmbătrânire (ageing), termen deja consacrat în literatura de specialitate. De la studii de biologie moleculară şi genetică, până la studii clinice, cercetările ştiinţifice şi-au adus contribuţia la descifrarea tainelor procesului de îmbătrânire (ageing). În contextul scăderii estrogenilor şi al impactului acestora asupra structurilor urogenitale, trebuie avute în vedere toate celelalte modificări morfofuncţionale ale femeii legate de îmbătrânirea organismului.

Scanned with OKEN Scanner

Perioada de îmbătrânire (ageing) a aparatului genital feminin nu poate fi studiată decât în cadrul stadiilor îmbătrânirii reproductive, modificările morfofuncţionale ale organismului derulându-se într-o succesiune logică. Într-adevăr, procesul de îmbătrânire (ageing) începe încă din perioadele de tranziţie la menopauză şi de perimenopauză, se continuă în menopauză şi sfârşeşte cu postmenopauza, ultima etapă a procesului de ageing.

Dar iată, adaptate după Utian W. H. (2001) stadiile îmbătrânirii reproductive:

Stadiile îmbătrânirii reproductive (adaptare după Utian WH, pentru American Workshop on Reproductive Ageing, 2001)	
TRANZIŢIA LA MENOPAUZĂ	Începe cu variaţia lungimii ciclurilor menstruale şi cu nivel crescut al FSH-ului seric, inhibina A şi E_2 fiind normale, şi se termină cu ultima menstruaţie (ce nu se recunoaşte decât după 12 luni de amenoree). Stadiul -2 (precoce) se caracterizează prin cicluri menstruale cu lungimi variabile (cu > 7 zile diferite de lungimea unui ciclu normal, ce este între 21 şi 35 de zile), iar stadiul -1 (tardiv) se caracterizează prin lipsa menstrei pe 2 cicluri consecutive sau amenoree ≥ 60 de zile, perioadă în care femeile au adeseori bufeuri. Durează în medie 4 ani (între 0 şi 10 ani), pentru 50% dintre femei, vârsta fiind de 42,8 – 47,8 ani.
PERIMENOPAUZA – „în preajma menopauzei"	Începe în stadiul –2 al tranziţiei la menopauză şi se termină la 12 luni după ultima menstruaţie. Modificările ciclului menstrual constituie primul marker al debutului perioadei de tranziţie şi apoi al perimenopauzei.
MENOPAUZA	Se defineşte la 12 luni de amenoree după ultima menstruaţie. Reflectă depleţia foliculară ovariană completă sau aproape completă (pot persista foliculi slab responsivi la FSH pe câţiva ani) sau absenţa secreţiei estrogenice ovariene.
POSTMENOPAUZA	Stadiul +1 (precoce) se defineşte ca primii 5 ani după ultima menstruaţie, fiind caracterizat prin continuarea şi definitivarea depleţiei funcţiilor ovarului şi pierderii accelerate de os; multe femei au în continuare bufeuri. Stadiul +2 (tardiv) începe la 5 ani după ultima menstruaţie şi se termină la moarte.

Deficienţa estrogenică datorită depleţiei, reducerii rezervei foliculare ovariene după 40-50 ani determină o multitudine de alterări morfologice şi funcţionale ale sistemelor şi organelor femeii.

În anul 1909, Ignaz Nascher propunea introducerea în medicină a termenului de **geriatrie,** o specialitate nouă, medicina omului bătrân. Această disciplină sintetizează modificările morfologice, fiziologice şi psihologice, având particularităţi patologice şi terapeutice determinate de etapa involutivă denumită senilitate.

Senilitatea este denumirea perioadei de modificări involutive la nivelul întregului organism, la nivelul fiecărui organ în parte şi, mai ales, la nivel celular şi subcelular, care preced ultima etapă de existenţă biologică, moartea.

Scanned with OKEN Scanner

Apariţia geriatriei, ca specialitate, este pe deplin justificată, având în vedere creşterea numerică a proporţiei bătrânilor în structura populaţiei lumii contem-porane, ca o consecinţă a creşterii duratei medii de viaţă, evaluată în prezent la 70 ani pentru bărbaţi şi 72 ani pentru femei (251).

Descifrarea mecanismelor procesului de îmbătrânire a organismului este un domeniu captivant, care a preocupat şi preocupă generaţii întregi de cercetători, începând cu Mecinikov şi Virchow şi sfârşind cu cercetătorii din zilele noastre: Alexander Comfort, Leslie Orgel, Denham Harman, Roy Waldorf, Ron Hart şi Richard Setlow etc.

În pleiada cercetătorilor care au fost preocupaţi de problema îmbătrânirii, şcoala medicală românească ocupă un loc de frunte, cu adevărate priorităţi în acest domeniu.

Astfel, prof. Gh. Marinescu, în lucrarea „Problema bătrâneţii şi a morţii naturale", apărută în anul 1924, sublinia modificările date de involuţia senilă şi substratul biofizic şi biochimic al îmbătrânirii.

Prof. C. I. Parhon s-a preocupat constant de procesul îmbătrânirii, în anul 1925 publicând lucrarea „Bătrâneţea, senilitatea, psihozele vârstei de involuţie", iar în anul 1948 lucrarea „Bătrâneţea şi tratamentul ei".

În anul 1955, în lucrarea „Biologia vârstelor", fundamentează ilikibiologia, arătând că la baza îmbătrânirii stau modificările biochimice.

Preocupările prof. Parhon au fost continuate de prof. Milcu, prof. Pitiş, prof. Ana Aslan etc.

De numele prof. Ana Aslan se leagă înfiinţarea la Bucureşti, în anul 1952, a primului Institut de Geriatrie din lume, ca şi introducerea în terapeutica geriatrică a Gerovitalului (Aslavitalului) preparat pe bază de procaină.

Fenomenele îmbătrânirii se pot studia fie la nivelul întregului organism luat ca întreg, fie la nivelul fiecărui organ în parte, fie la nivel celular şi subcelular (117).

În prezent, fenomenele îmbătrânirii se studiază mai ales la nivel celular şi subcelular, fiind propuse numeroase teorii care să explice mecanismele senilităţii, de la teorii biologice şi fizico-chimice, până la teorii cibernetice.

Dintre numeroasele teorii propuse, trebuie reţinute câteva ipoteze, ca cea elaborată de Alexander Comfort, cu aproximativ 50 de ani în urmă. După acest autor, fenomenul îmbătrânirii este determinat de acidul dezoxiribonucleic (ADN), purtătorul caracterelor genetice, ritmul îmbătrânirii fiind ereditar, programat genetic. În această concepţie, ADN-ul fiecărei persoane este comparat cu un ceasornic biologic, cu un arc întors pentru o anumită perioadă de timp.

Lucrări recente aduc în discuţie şi rolul polimorfismului genetic în procesul de îmbătrânire a organismului femeii. După J. Huber (2008) polimorfismul unei singure nucleotide din gena interleukinei 6 este asociată cu accelerarea procesului de îmbătrânire.

Informaţia genetică pe care o conţin celulele prevede distrugerea lor în momentul în care au realizat un anumit număr de diviziuni, programat anterior.

Recent, s-a evidenţiat că la fiecare diviziune, cromozomii pierd o parte din fragmentele lor terminale. Cauza îmbătrânirii ar putea fi tocmai această pierdere a fragmentelor terminale ale cromozomilor, un veritabil martor al îmbătrânirii celulare.

Scanned with OKEN Scanner

Erorile care se produc în reproducerea celulară şi care se acumulează cu timpul ar putea fi o altă cauză a îmbătrânirii, aşa cum susţine Leslie Orgel (1960).

Aceste erori survin atât la nivelul transcripţiei genetice, cât şi în sinteza prote-inelor, până ce se ajunge la catastrofa finală.

După altă teorie, în cursul procesului de îmbătrânire, se constată o acumulare de substanţe – deşeuri în interiorul celulelor, ca lipofuscina, un pigment cenuşiu, sau o acumulare de radicali liberi (metil, fenil), în organism, o dată cu înaintarea în vârstă.

După Denham Harman, aceşti radicali liberi, derivaţi din diferitele procese fiziologice, ca digestia alimentelor, sunt molecule care au pierdut un electron şi care încearcă să-l recupereze de la altele. Acestea din urmă, fiind destabilizate, vor sparge la rândul lor, alte molecule şi vor produce astfel diferite tulburări metabolice. Radicalii liberi pot distruge diferite organe şi vor ataca proteinele şi membranele celulare. În felul acesta, omul este el însuşi răspunzător de reducerea duratei vieţii lui, prin nerespectarea regulilor de sanogeneză, încă din antichitate Seneca afirmând că „Omul nu moare, ci se omoară" (117).

Pe de altă parte, femelele trăiesc mai mult decât masculii la multe specii de mamifere, inclusiv la oameni. Mitocondriile sunt o sursă majoră de radicali liberi în celule. În condiţii de experiment, s-a demonstrat că mitocondriile de la femelele de şobolan produc jumătate din cantitatea de peroxizi produsă de cele de la masculi. Acest lucru nu se întâmplă la animalele ovarectomizate, terapia de substituţie estrogenică prevenind efectul ovarectomiei. La fel, mitocondriile de la femele conţin nivele mai mari de glutation decât cele de la masculi, iar terapia cu estrogeni previne scăderea nivelului de glutation care apare la animalele ovarectomizate. Lezarea oxidativă a ADN-ului mitocondrial la masculi este mai mare decât la femele. În aceeaşi ordine de idei, s-a demonstrat că femelele se comportă ca duble transgenice, supraexprimând atât superoxiddismutaza, cât şi glutationperoxidaza. Aceasta se datorează reglării pozitive a exprimării antioxidanţilor, a genelor asociate estrogenilor, care sunt legate de longevitate. Estrogenii se leagă de receptorii pentru estrogeni şi activează ulterior proteinkinaza activată mitogen şi căile de transmitere a semnalului de către factorul nuclear kappa B. În felul acesta, după J. Vina (2007), rezultă o reglare pozitivă a genelor enzimelor antioxidante.

În cadrul geriatriei, astăzi a apărut o subspecialitate nouă, **ginecologia geriatrică.** Ea studiază fenomenul îmbătrânirii aparatului genital feminin. Ginecologia geriatrică a apărut ca o necesitate impusă de numărul mare de femei bătrâne în structura populaţiei, fenomenul îmbătrânirii aparatului genital feminin fiind însoţit de o morbiditate importantă. La progresul ginecologiei geriatrice şi-a adus contribuţia şi şcoala medicală românească prin prof. Aburel, creatorul tehnicii de vulvectomie lărgită la femeile bătrâne, prof. N. N. Gheorghiu, preocupat de aspectele chirurgiei ginecologice la vârstnice sau prin prof. D. Alessandrescu şi Anca Dumitrescu, preocupaţi de particularităţile anesteziei la femeile bătrâne în chirurgia ginecologică.

Trebuie menţionat însă în mod special I. Mateş, care, în excelenta mono-grafie „Ginecologia geriatrică", apărută în anul 1973, sintetizează toate problemele, toate aspectele ginecologiei geriatrice.

Începând cu secolul al XIX-lea, datorită industrializării şi îmbunătăţirii condiţiilor socio-economice ale populaţiei, vârsta instalării pubertăţii a început să scadă, în timp ce menopauza se instalează mai târziu (50 ani).

Scanned with OKEN Scanner

Vârsta cronologică de senescenţă a aparatului genital începe la 10 ani de la oprirea definitivă a menstruaţiei, adică a instalării menopauzei. Această perioadă de 10 ani este, de fapt, o perioadă de tranziţie spre senilitate, denumită postmeno-pauză sau presenilitate, perioada postreproductivă a femeii crescând astăzi , ca urmare a creşterii duratei medii de viaţă (251).

În concepţia lui Zondek, celebrul endocrinolog austriac, senilitatea, stadiul de involuţie a aparatului genital feminin, este ultima fază a menopauzei, fază oligohormonală sau bătrâneţea, primele trei faze fiind faza hiperhormonală, hipohormonală şi poligonadotropă.

Ginecologia geriatrică se confruntă cu predominanţa bolilor oncologice, a modificărilor de statică pelvină, a tulburărilor distrofice genitale în cadrul îmbătrâ-nirii generale a organismului, precum şi cu aspecte legate de comportamentul social, patologia psihoafectivă, sexualitatea (231).

Simptomele urogenitale asociate îmbătrânirii urogenitale se împart, în raport cu sistemul afectat, în tulburări genitale şi tulburări urinare, care de cele mai multe ori se asociază, toate contribuind şi la afectarea comportamentului sexual. În cadrul simptomelor urogenitale asociate îmbătrânirii urogenitale, se notează disconfortul vaginal, uscăciunea vaginală prin scăderea lubrefierii, pruritul vulvovaginal, infecţiile vaginale, dispareunia şi sângerările la contact, polakiuria, nicturia, uretrite şi infecţii urinare joase, micţiunile imperioase sau incontinenţa urinară.

Procesul de ageing (de îmbătrânire urogenitală) este, deci, o problemă importantă de sănătate publică, datorată atât incidenţei ridicate, dar şi pentru că diagnosticul şi tratamentul precoce pot preveni dezvoltarea unor tulburări serioase de sănătate, ca prolapsul genital şi incontinenţa urinară. Deşi aceste simptome au afectat femeile şi în trecut, în prezent sunt recunoscute şi larg dezbătute de societate şi de factorii responsabili de sănătate publică, deoarece a crescut speranţa de viaţă, iar calitatea vieţii a devenit un obiectiv primordial al medicinei moderne. Altfel spus, îmbătrânirea urogenitală constituie o veche problemă reactualizată (348).

Dacă disconfortul vaginal este asociat deficienţei estrogenice, asocierea incontinenţei urinare se aplică şi prin reducerea colagenului de tip I, în contextul alterării remodelării ţesutului conjunctiv periuretral la femeile în postmenopauză faţă de cele din premenopauză. Ţesutul conjunctiv format din fibroblaste şi matricea extracelulară cu colagen şi fibre sintetice, glicoproteine şi proteoglicani are un rol esenţial în organizarea fibrelor de colagen din matricea extracelulară, fiind un factor important de susţinere genitourinară. Studii de imunohistochimie a celor doi proteoglicani (fibromodulin şi lumican) şi a colagenului tip I din ţesutul conjunctiv periuretral la femei cu incontinenţă de urină la efort, comparativ cu un lot martor de femei asimptomatice au arătat că în premenopauză, imunoreactivitatea pentru colagen tip I este mai redusă la femeile cu incontinenţă decât la grupul de control, ceea ce nu s-a mai regăsit la femei în postmenopauză. Imunoreactivitatea pentru fibromodulin a fost mai redusă la femeile în postmenopauză, atât la continente, cât şi la incontinente, faţă de cele în menopauză, în timp ce lumicanul a avut o mare intensitate la toate.

Cât priveşte incidenţa mai crescută a tulburărilor de statică pelvină, acestea se datoresc mai puţin fenomenelor de deprivare estrogenică, dar mai ales proceselor de îmbătrânire ale structurilor de suport (51).

Pentru a înţelege mai bine acest tablou patologic propriu perioadei de îmbătrânire, de mare importanţă este cunoaşterea *modificărilor morfologice şi fiziologice* ale aparatului genital în perioada de senescenţă.

Scanned with OKEN Scanner

După I. Mateş, parametrii **îmbătrânirii** aparatului genital sunt următorii:

1. Factorii constituţionali. Numeroase studii asupra senescenţei femeii au dovedit o strânsă corelaţie cu constituţia endocrină, glandele corticosuprarenale şi tiroida, de exemplu, având o contribuţie importantă la procesul de senescenţă.

Astfel, dacă hipercorticismul contribuie la involuţia viscerală sau arterioscleroză, hipocorticismul favorizează involuţia somatică (schelet, musculatură, epitelii), iar hipotiroidia şi hipertiroidia vor completa procesul de involuţie.

Cât priveşte funcţia ovariană, steroidogeneza estrogenic-androgenică continuă şi la bătrâneţe, este adevărat, la valori scăzute, dar suficiente pentru a favoriza apariţia unor procese patologice, ca tumorile aparatului genital, care vor grăbi şi agrava senescenţa.

2. Factorii de reglare neuroendocrină. Cu vârsta, se produce reducerea pro-gresivă a sistemelor funcţionale de reglare neuroendocrină, datorită involuţiei senile asincrone a acestora, cât şi reducerea sensibilităţii şi receptivităţii ovarului la acţiunea hormonilor hipofizari. Consecinţa reducerii steroidogenezei estrogenice este modificarea troficităţii ţesuturilor aparatului genital, în care va predomina ţesutul conjunctiv, substratul histologic structural al senilităţii aparatului genital.

3. Sexualitatea. La femeile cu o viaţă sexuală normală, regulată şi moderată, impusă de căsătorie, senescenţa se produce mai târziu decât la femeile celibatare cu viaţă sexuală dezordonată sau cu parteneri multipli. La fel, multiparele intră în perioada de senescenţă mai târziu şi mai puţin manifest decât nuliparele.

Referitor la deosebirile între sexe, senescenţa se instalează mai repede la femei decât la bărbaţi, diferenţă care se menţine până la vârsta de 70 de ani.

4. Menopauza. Procesul de îmbătrânire (ageing) al femeii şi consecinţele metabolice. Menopauza este perioada în care apar cu o frecvenţă crescută o serie de afecţiuni ca diabetul, hipertensiunea arterială sau obezitatea, care, la rândul lor, favorizează procesul de senescenţă. Odată cu trecerea la menopauză, în asociere cu creşterea nivelului FSH-ului seric, apar modificări semnificative în compoziţia organismului. Acestea constau în creşterea în greutate şi creşterea masei totale de grăsimi, în special a masei grăsimii abdominale. Colesterolul seric (predominant LDL) creşte, ca şi rezistenţa la insulină, iar câţiva ani mai târziu, va creşte şi presiunea sangvină. Leptina, liponectina şi IMC sunt corelate cu rezistenţa la insulină, iar în perioada precoce a postmenopauzei, liponectina creşte, semnificând un efect pro-tector cardiovascular şi metabolic. În final, liponectina va scădea, în corelaţie cu creşterea masei grăsimii abdominale, creşterea mai multor markeri inflamatori şi a unui grad crescut de rezistenţă la insulină. Multe dintre aceste modificări sunt date de fenomenul global al creşterii greutăţii corporale şi al obezităţii. Mai mult de 70% dintre femeile cu vârsta între 55 şi 75 de ani şi 65% dintre cele cu vârsta între 45 şi 55 ani au un indice de masă corporală (IMC) mai mare de 25 kg/m^2, iar aproximativ 40% din aceste grupe sunt obeze, având IMC peste 30 kg/m^2. Prevalenţa sindroamelor metabolice **creşte substanţial după menopauză, acestea constatându-se la până la jumătate din populaţia aflată în postclimax**. Dintre factorii legaţi de climax, care pot fi asociaţi cu creşterea în greutate, se numără deprivarea estrogenică şi tulburările de somn. Estrogenii reglează greutatea corporală la femeie, deficitul acestora scăzând rata metabolismului bazal. Aceasta poate determina creşterea în greutatea dacă nu este însoţită de o creştere compensatorie a activităţii fizice sau cu reducerea semnificativă a aportului energetic – componente importante ale managementului

creşterii în greutate la menopauză. Mecanismul prin care deprivarea cronică de somn poate antrena creşterea în greutate nu este pe deplin elucidat, dar s-a demonstrat că femeile cu tulburări ale somnului au modificări ale nivelelor serice de leptină şi grelină care antrenează creşterea foamei, a apetitului. Totodată, cu înaintarea în vârstă, se înregistrează şi o infiltrare progresivă a măduvei osoase cu grăsime.

Adipocitele şi osteoblastele au origine comună în celulele stem mezenchimale. Odată cu îmbătrânirea se produc modificări locale în recrutarea celulelor stem mezenchimale, ca şi eliberarea unor factori de creştere ca proteinele morfogenice osoase sau TGFB, care în final conduc la scăderea numărului de osteoblaste şi creşterea numărului de adipocite. Iată de ce se poate afirma, pe drept cuvânt, că osteoporoza de vârstă este o boală lipotoxică, o obezitate a oaselor.

Toate aceste aspecte explică de ce managementul creşterii în greutate la menopauză reprezintă o problemă importantă legată de sănătatea femeii. În această ordine de idei, terapia hormonală de substituţie (THS) are efecte specifice pe mai mulţi parametri metabolici după menopauză, aducând o îmbunătăţire în ceea ce priveşte compoziţia organismului, ca şi în ceea ce priveşte rezistenţa la insulină.

Pe lângă THS, în terapia medicamentoasă se mai recurge la sibutramină (un inhibitor al recaptării norepinefrinei, serotoninei şi dopaminei) şi orlistat (inhibitorul lipazei pancreatice), achiziţii recente în conduita terapeutică. La pacientele cu IMC peste 40 kg/m^2, la care schimbarea stilului de viaţă plus tratamentul nu dau rezultate satisfăcătoare, chirurgia metabolică (bariatrică) rămâne o alternativă utilă şi de perspectivă (222).

5. Factorii patologici ai senescenţei aparatului genital ţin de modificările structural-funcţionale caracteristice perioadei de senescenţă care favorizează instalarea unor afecţiuni caracteristice acestei perioade, aşa-zisele boli de bătrâneţe (boli distrofice, tumori).

Dintre factorii patologici ai senescenţei aparatului genital feminin, trebuie reţinuţi:

a. ateroscleroza. În geriatrie, prin posibilitatea de afectare a aparatului cardiovascular, pe primul loc în procesele de senescenţă se situează ateroscleroza. Într-adevăr, ateroscleroza constituie un factor patologic important de influenţare a bătrâneţii, în această perioadă prezenţa patologiei vasculare de tip ateroscleroză fiind ridicat;

b. factorii inflamatori. Reducerea steroidogenezei ovariene are drept consecinţă diminuarea troficităţii tisulare şi a rezistenţei mecanice a epiteliilor, ceea ce favorizează apariţia infecţiilor. Infecţia, alături de diminuarea mecanismelor de regenerare celulară şi tisulară, vor determina înlocuirea elementelor funcţionale specifice cu elemente ale ţesutului conjunctiv scleros, în final ajungându-se la apariţia sclerozei, caracteristică senilităţii aparatului genital;

c. tulburările de statică a aparatului genital. Tulburările de statică a aparatului genital, şi, în special, prolapsul genital, contribuie la agravarea procesului de senescenţă, influenţa fiind însă reciprocă, tulburările de statică fiind favorizate, la rândul lor, de procesul de senilitate;

d. factorii tumorali. În perioada de senescenţă se constată o incidenţă crescută a cancerului, în special a cancerului de sân, de endometru sau de ovar. Iată de ce, o hemoragie uterină în această perioadă este un simptom de mare valoare şi sinonim cu cancerul de endometru până la proba contrarie, necesitând o serie de investigaţii complementare; iată de ce, un nodul la sân după vârsta de 70 ani trebuie etichetat

Scanned with OKEN Scanner

în majoritatea cazurilor ca un cancer mamar, iar un ovar palpabil impune obligatoriu sancţionarea chirurgicală.

Bazele morfologice ale procesului de senescenţă, de îmbătrânire a aparatului genital feminin. Pentru a înţelege senescenţa aparatului genital feminin este necesară cunoaşterea câtorva noţiuni despre senescenţa celulară şi tisulară a organismului în general.

Senescenţa celulară. Nucleul, mitocondriile, lizozomii, deci organitele celulare, arată mărirea raportului nucleoplasmatic, o formă neregulată şi o variabilitate a mărimii nucleului.

Pe măsura înaintării în vârstă, se constată o reducere a numărului mitocondriilor şi o tendinţă de balonizare, concomitent cu degenerescenţa mitocondriilor având loc şi degenerescenţa aparatului Golgi.

Se consideră astăzi că îmbătrânirea celulară ar fi consecinţa alterării metabolismului celular.

Senescenţa tisulară. Procesul de senescenţă interesează în special ţesutul conjunctiv, îmbătrânirea lui, scleroza, fiind considerată ca o caracteristică a îmbătrânirii organismului, în general, şi a organelor în particular.

Colagenul, constituent al ţesutului conjunctiv, este afectat în mod deosebit, în procesul de senescenţă constatându-se creşterea diametrului fibrelor, modificarea punctului termic, a elasticităţii şi rezistenţei fibrelor contractate, precum şi modificarea cristalinităţii.

În substanţa fundamentală, în timp ce glucidele, condroitinsulfatul şi acidul hialuronic scad, keratosulfatul creşte, modificându-se şi parametrii moleculari ai acestuia.

Consecinţa acestor procese sunt modificările seologice şi chimice ale substanţei fundamentale a ţesutului conjunctiv, factorul determinant al îmbătrânirii acestuia (I. Mateş).

Pe lângă ţesutul conjunctiv, în procesul de senescenţă se produc modificări şi la nivelul ţesutului adipos, muscular sau ţesuturilor epiteliale, care vor favoriza producerea celulitei.

• Senescenţa ţesutului adipos este consecinţa tulburărilor metabolismului lipidic şi se traduce clinic prin infiltrarea grasă a ţesutului conjunctiv subcutanat şi interstiţial al organelor.

• La nivelul ţesutului muscular, histologic se constată alterări de traiect şi localizare ale miofribrilelor, fibrele conţinând mase sarcoplasmice şi acumulări de lipofuscină.

Alte modificări constatate la nivelul ţesutului muscular sunt atrofierea nucleului şi înlocuirea fibrelor cu ţesut conjunctiv scleros (251).

• La nivelul ţesuturilor epiteliale au loc reducerea numărului de straturi celulare şi îmbătrânirea celulelor, ceea ce conduce la reducerea rezistenţei mecanice a epiteliilor (251).

A. Senescenţa, îmbătrânirea aparatului genital feminin

• Senescenţa organelor genitale externe

a. Vulva. Datorită involuţiei senile, vulva îşi modifică aspectul comparativ cu cel al femeii adulte, realizând tabloul clinic al vulvitei senile.

Aceste modificări constau în reducerea volumului, vulva devine flască, îşi pierde turgorul şi se ratatinează.

Scanned with OKEN Scanner

Cea mai importantă modificare se referă la reducerea în volum a componentelor sale şi, în special, a labiilor mari, care se atrofiază, transformându-se în două plici cutaneomucoase. Faţa externă a labiilor mari se depigmentează, iar perii se reduc numeric şi sunt friabili, uşor detaşabili şi îşi modifică culoarea, devenind alb-cenuşii.

Microscopic, epidermul se atrofiază progresiv şi devine mai subţire, datorită reducerii straturilor celulare, ceea ce îi scade rezistenţa mecanică, favorizând lezi-unile traumatice.

La nivelul dermului, dispar papilele dermice, se reduce ţesutul conjunctiv şi se produce scleroza fibrelor conjunctive. Consecinţa acestor modificări histologice este reducerea supleţei vulvei şi apariţia zbârciturilor, aspect tipic pentru caracterul senil al labiilor.

Glandele sebacee şi glandele sudoripare se atrofiază, dispar secreţiile, ceea ce determină uscăciunea labiilor mari.

Prin dispariţia ţesutului grăsos, stratul adipos subcutanat al labiilor mari se reduce cantitativ, producându-se şi atrofia fibrelor musculare netede. Vasele sangvine sunt şi ele interesate de procesul de involuţie senilă, de scleroză, devenind ectaziate şi sinuoase, ceea ce favorizează apariţia de varicozităţi şi tulburări trofice ale tegumentelor labiilor mari, mergând până la ulcere trofice.

Aceleaşi modificări se produc şi la nivelul labiilor mici, de la reducerea în volum şi până la procesul de reducere a ţesutului conjunctiv şi scleroza fibrelor conjunctive, spaţiul interlabial devine evident, deschis, iar vestibulul este greu de delimitat datorită involuţiei senile a labiilor mici.

Clitorisul este prima componentă a aparatului erectil al femeii afectat de involuţia senilă, luând o formă conică, cu înălţimea de câţiva milimetri; se observă de asemenea şi atrofia corpilor cavernoşi, care nu mai sunt evidenţiaţi de examenul clinic. Histologic, se produce scleroza arterelor, iar venele şi limfaticele involuează.

Bulbii vestibulari sunt reduşi ca volum, producându-se o scleroză vasculară accentuată, iar glandele anexe ale vulvei (Skeene şi Bartholin) sunt şi ele interesate de involuţia senilă, având loc atrofia formaţiunilor glandulare şi a canalelor excretoare, cu absenţa activităţii secretorii.

Toate aceste modificări involutive ale vulvei au drept consecinţă reducerea activităţii funcţionale a acesteia.

Astfel, datorită atrofiei labiilor mari, reducerii rezistenţei mecanice a epiteliului şi reducerii până la dispariţie a secreţiilor glandulare, creşte friabilitatea labiilor, favorizând lezările posttraumatice şi apariţia de fisuri şi infecţii, infecţii care sunt favorizate şi de menţinerea întredeschisă a introitului vulvar prin atrofia labiilor mici. Diminuarea secreţiilor, prin lipsa de umectare a epiteliului vulvar, alături de atrofia introitului vaginal şi a vaginului, fac copulaţia dificilă, chiar imposibilă, iar atrofia aparatului erectil reduce senzaţia sexuală a copulaţiei.

Reducerea troficităţii vulvei favorizează apariţia cu predilecţie în această zonă a unor afecţiuni distrofice vulvare, iar relaxarea prin involuţie senilă a perineului favorizează producerea prolapsului genital (251).

b. Vaginul este interesat şi el de procesul de involuţie senilă, reducându-şi în primul rând dimensiunile, atât lungimea, până la 2–3 cm, cât şi diametrul transversal, până la 1–1,5 cm.

Scanned with OKEN Scanner

Forma vaginului se modifică şi ea, fiind infundibuliformă în treimea superioară, turtită anteroposterior în treimea medie şi turtită transversal în treimea inferioară.

Datorită sclerozei senile a mijloacelor de susţinere şi suspensie a vaginului, este favorizată şi apariţia prolapsului genital. Aspectul interior al vaginului se modifică, dispar pliurile transversale şi cele longitudinale, devenind netede, iar prin atrofia pereţilor vaginali, se produc chiar stenozări, care favorizează apariţia de colecţii purulente.

La microscopia optică, peretele vaginal apare redus ca grosime, datorită reducerii epiteliului pavimentos pluristratificat. Stratul bazal este constituit dintr-un singur rând de celule ovoidale, peste care se suprapune stratul bazal extern format din 1–2 rânduri de celule, iar stratul intermediar practic dispare în cele mai multe cazuri.

În frotiul citologic vaginal se constată celulele bazale exfoliate, bazofile, cu un nucleu mare, vezicular sau un nucleu mic, picnotic (251).

Introducerea tehnicilor de microscopie electronică cu scanare a însemnat un pas important în studiul modificărilor senile ale aparatului genital feminin.

Astfel, la microscopia electronică, în treimea superioară a vaginului se constată că epiteliul este subţire şi neted, suprafaţa apicală a celulelor scuamoase arătând o organizare tipică de microcreste. Frecvent, se constată şi asocierea de celule turtite, cu un număr redus de microcreste şi microvili, aspect observat şi la nivelul exocolului (239).

pH-ul vaginal variază între 6,8–7, iar în flora microbiană vaginală se constată atât floră microbiană saprofită, cât şi floră patogenă sau paraziţi (*Trichomonas vaginalis, Candida*), bacilii Döderlein fiind rareori prezenţi.

- **Senescenţa (ageingul) organelor genitale interne**

După I. Mateş, senescenţa organelor genitale interne se produce înaintea celei a organelor genitale externe, reducerea steroidogenezei ovariene fiind considerată începutul senescenţei aparatului genital feminin.

a. Uterul. Volumul uterului în totalitate se reduce progresiv cu vârsta, în special la nulipare şi la femeile cu hipoestrogenemie, scăderea volumului fiind diferită la nivelul corpului sau colului uterin.

Corpul uterin involuează mai lent, colul uterin involuează mai precoce şi mai accentuat, iar istmul, integrat anatomic colului uterin, dispare prin senescenţă.

Colul uterin. Forma colului la bătrâneţe se schimbă, de la forma cilindro-conică sau cilindrică la femeia adultă, devenind o simplă proeminenţă în fundul vaginului.

Dimensiunile colului se modifică, de asemenea, ajungând la câţiva milimetri, iar capacitatea cavităţii uterine scade progresiv de la 5–6 cm^3 la femeia adultă, la 1–2 cm^3 la bătrâneţe.

La bătrâneţe, se produc şi modificări de statică a uterului, accentuându-se anteversoflexia sau tendinţa de a se situa în poziţie intermediară sau chiar în retro-flexie, datorită senescenţei mijloacelor de fixare, mai ales la multipare.

Datorită sclerozei progresive a elementelor constitutive şi predominanţei ţesutului conjunctiv scleros faţă de ţesutul muscular atrofiat, consistenţa uterului creşte pe măsura înaintării în vârstă şi vasele sangvine suferă un proces de scleroză, reducându-se numărul şi diametrul transosos al acestora, proces constatat atât la nivelul arterelor, cât şi la nivelul venelor şi limfaticelor, iar inervaţia uterului suferă acelaşi proces de involuţie senilă tipică sistemului nervos.

Scanned with OKEN Scanner

La microscopia optică, epiteliul extern pavimentos se reduce progresiv, ca grosime, prin reducerea numerică a straturilor celulare şi prin diminuarea volumului acestor celule. Consecinţa reducerii grosimii epiteliului este scăderea rezistenţei mecanice a acestuia, care devine foarte friabil, iar la examenul colposcopic se observă, prin transparenţă, vasele sangvine subepiteliate (251).

Celulele componente ale exocolului au aceleaşi caracteristici cu cele ale epiteliului vaginal, observate şi la microscopia electronică. Modificările datorate senescenţei de la nivelul celulelor exocolului au ca efect dispariţia glicogenului din celule şi slaba colorare cu soluţii cu Lugol a epiteliului exocervical, foarte dificil de interpretat la femeile în vârstă.

Epiteliul endocervical, la microscopia optică, are o suprafaţă netedă şi apare redus ca grosime, fiind constituit dintr-un singur strat de celule, de volum mic, cu nucleii mici situaţi la baza celulei. Activitatea mitotică este redusă, nucleolii şi incluziile lipsesc, ceea ce explică reducerea activităţii enzimatice celulare.

Glandele endocervicale, prin involuţia senilă, îşi reduc numărul şi secreţia de mucină, consecinţa fiind diminuarea şi dispariţia glerei cervicale.

Locul joncţiunii scuamo-cilindrice se constată, de cele mai multe ori, în afara orificiului anatomic al colului uterin, de unde şi frecvenţa mai mare a neoplaziilor în acest loc.

La nivelul stromei se constată scleroza elementelor conjunctive, fibrele muscu-lare dispărând, prin atrofie (251).

La microscopia electronică se observă rare invaginări glandulare (glande cervicale), celulele ciliate dispar, în timp ce celulele secretorii cu microvili prezintă cili lungi şi ondulaţi. Un aspect important este constatarea unor zone întinse cu lipsă de epiteliu, lăsând expus ţesutul conjunctiv subiacent (239).

Corpul uterin. La microscopia optică, peritoneul care acoperă faţa externă a uterului este constituit dintr-un singur strat de celule plate în involuţie senilă, fiind aderent de faţa uterului printr-un strat de ţesut conjunctiv scleros, ce face dificile intervenţiile chirurgicale la acest nivel.

Miometrul este redus ca grosime datorită atrofiei celulelor musculare, iar ţesutul conjunctiv este sclerozat, înlocuind fibrele musculare. Procesul de scleroză interesează şi vasele miometrului, ajungând chiar la obliterarea lumenului acestora.

Endometrul este şi el redus ca grosime, fiind alcătuit din celule dispuse într-un singur strat, de formă cubică, cu nuclei mici, uneori veziculari, dispuşi central. Suprafaţa endometrului este netedă, aspect datorat diminuării numărului şi reducerii dimensiunilor glandelor tubulare, al căror orificiu extern se obstruează prin scleroza ţesutului conjunctiv periglandular.

La microscopia optică, prin dilataţia chistică a acestor glande strangulate, se creează imaginea falsă a unei hiperplazii endometriale, dificil de diferenţiat de hiperplazia glandulo-chistică adevărată, punct de plecare pentru neoplaziile benigne (polipi) sau maligne (adenocarcinomul de endometru), frecvent întâlnite la aceste vârste.

Ţesutul conjunctiv din stroma endometrului este sclerozat, iar vasele sangvine sunt şi ele afectate de involuţia senilă, determinând creşterea friabilităţii cu apariţia metroragiilor şi dificultăţi de hemostază (251).

La microscopia electronică, suprafaţa endometrului apare subţire sau netedă, fără a avea plicile tipice caracteristice mai ales pentru faza secretorie

Scanned with OKEN Scanner

În schimb, la nivelul polului apical al celulelor neciliate ale endometrului, se constată dezvoltarea microcrestelor şi microplicilor atipice. Alt aspect observat la microscopia electronică este scăderea numărului orificiilor glandulare, care au o formă rotundă regulată (239). Studii de histochimie au arătat că în această perioadă scad glicogenul şi fosfatazele (422).

b. Elementele anatomice de fixare a uterului (ligamentele rotunde, uterosacrate şi largi). Datorită involuţiei senile a componentelor lor histologice (fibrele musculare şi ţesutul conjunctiv elastic), se ajunge la predominanţa ţesutului conjunctiv scleros cu elasticitate redusă. Prin aceasta, valoarea lor funcţională scade, favorizând instalarea tulburărilor de statică, şi, în special, a prolapsului genital (251).

c. Trompele uterine. În perioada de senescenţă, trompele scad în dimensiuni, lungimea lor diminuând de la 12–15 cm în perioada adultă, la 5–6 cm.

Ca urmare a procesului de senescenţă, trompa devine rigidă, cu mobilitatea redusă. Se produce, de asemenea, reducerea pavilionului tubar şi a diametrului transversal al lumenului, ajungând în unele porţiuni chiar la obstruare.

Vasele sangvine suferă şi ele un proces de scleroză, reducându-se circulaţia la nivelul trompei.

Procesul de senescenţă interesează toate cele trei straturi ale trompei, perito-neul, stratul mijlociu (muscular) şi stratul intern (mucoasa).

Astfel, la microscopia optică, peritoneul care acoperă trompa are caracteristicile citologice de senescenţă ale peritoneului pelvin în general.

La nivelul stratului muscular, numărul fibrelor musculare scade, fibrele musculare rămase fiind fără valoare funcţională contractilă, crescând în schimb ţesutul conjunctiv.

Mucoasa tubară este constituită dintr-un epiteliu unistratificat, cu celule cuboide, fără cili vibratili, observându-se şi scăderea celulelor secretorii de suprafaţă (251).

La microscopia electronică se observă, de asemenea, absenţa cililor (decilierea). Procesul de deciliere pare a fi progresiv, deoarece se observă celule cu număr diferit de cili, celulele neciliate tind să-şi piardă forma cuboidă sau cilindrică, devenind plate şi având o formă pentagonală sau hexagonală. Altă modificare observată este reducerea progresivă a microcililor, care în anumite zone tind să fuzioneze, formând microcreste sau microplici neregulate (239).

d. Ovarul. Dintre organele genitale, ovarul este primul afectat de procesul de **îmbătrânire**, involuţia sa fiind atât morfologică, cât şi funcţională, prin interesarea steroidogenezei.

Morfologic, greutatea ovarului scade progresiv, ajungând de la 6–8 g la femeia adultă, la 2 g la bătrâneţe.

Ovarul are culoare cenuşiu-gălbuie, consistenţă dură datorită sclerozei corticalei şi medularei, cât şi cicatrizărilor anterioare ale foliculilor, iar faţa externă este neregulat. Modificarea esenţială rămâne, deci, reducerea de volum, organul devenind atrofic şi fibrotic.

Datorită procesului de scleroză a vaselor sangvine se produce îngroşarea pereţilor şi diminuarea calibrului acestora, consecinţa fiind diminuarea fluxului sangvin. Procesul de involuţie senilă interesează şi nervii ovarului, modificările fiind aceleaşi care se constată la nivelul sistemului nervos în general.

Scanned with OKEN Scanner

La microscopia optică, ovarul este acoperit de un epiteliu format dintr-un singur strat de celule de formă poliedrică, spre deosebire de femeia adultă, la care celulele au o formă neregulată, plată sau cuboidă.

Procesul de scleroză interesează atât corticala, care este redusă ca grosime datorită diminuării numărului de foliculi, care devin atretici, cât şi medulara, al cărui ţesut conjunctiv involuează.

Hilul, zona vasculară a ovarului, se prezintă cu fibre conjunctive în diferite grade de senescenţă, în stadiul de hialinoză (251).

După Csapo (citat de Mateş), elementele hilului ovarian ar fi responsabile de steroidogeneza din postmenopauză, ştiut fiind că în această perioadă creşte frecvenţa cancerelor hormonodependente.

La microscopia electronică, la suprafaţa ovarului se observă mari zone cu lipsă de epiteliu, celulele epiteliale de suprafaţă au microvili scurţi şi rari, iar papilele şi criptele, prezente la femeia adultă la suprafaţa ovarului, se reduc numeric la femeile în vârstă.

Majoritatea suprafeţei ovariene cuprinde doar ţesutul conjunctiv subiacent (tunica albuginee), cu arhitectura ei tipică de reţea, cu fibrile de colagen şi fibrocite izolate (239).

- **Aspecte moderne ale procesului de îmbătrânire, de ageing ovarian**

Endocrinologia şi genetica îmbătrânirii ovariene

Cercetările din ultimii ani au demonstrat că între procesul de îmbătrânire în general şi de ageing ovarian este o strânsă legătură. Studii recente în domeniul reproducerii asistate au contribuit la o mai bună înţelegere a procesului de îmbătrânire reproductivă. Îmbătrânirea ovariană (ovarian ageing) este elementul cheie în declinul fertilităţii, care scade odată cu vârsta.

Cauza principală a acestui declin este dispariţia gradată a ovocitelor din rezerva ovariană. Tranziţia la menopauză, perimenopauza, începe atunci când în fiecare ovar au rămas aproximativ 1000 de foliculi. La specia umană şi la primate, menopauza reprezintă epuizarea finală a rezervei foliculare. Declinul legat de vârstă în ceea ce priveşte fertilitatea feminină, nu este datorat doar depleţiei fondului folicular, ci este, în acelaşi timp, rezultatul unui declin al calităţii ovocitelor şi al unor modificări hormonale la diverse nivele.

Rezerva ovariană (RO), măsura fenomenului de ageing ovarian, este reprezentată şi de numărul de ovocite reziduale (celule granuloase disponibile pentru reproducere), iar scăderea acesteia este direct proporţională cu scăderea fertilităţii şi cu creşterea ratei avorturilor.

Markerii prognotici ai RO sunt FSH, estradiolul (în ziua a 3-a a ciclului menstrual), inhibina B, hormonul anti-mullerian şi markerii morfometrici ovarieni (volum ovarian, diametrul ovarian, numărul foliculilor antrali), sau diferite teste de provocare, ca testul la citrat de clomifen.

Dintre aceşti markeri, o importanţă deosebită o au FSH şi inhibina, care traduc, totodată şi modificările endocrine la diverse nivele.

Modificările endocrine, endocrinologia îmbătrânirii ovariene

Nivelul FSH-ului la femeile normale aflate în perioada fertilă începe să crească semnificativ între 35 şi 40de ani. Cu toate că acesta este primul semn endocrin al

îmbătrânirii reproductive, el apare relativ târziu, deoarece numărul foliculilor în repaus a scăzut la aproximativ o zecime din numărul prezent la menarhă. Un mare interes a suscitat inhibina, un heterodimer secretat de către celulele granuloase, cunoscut că inhibă selectiv secreţia de FSH. Formele circulante ale inhibinei includ inhibina A (compusă din subunităţile alfa şi beta A) şi inhibina B (compusă din subunităţile alfa şi beta B), precum şi subunităţile libere inactive împreună cu precursorii lor. Inhibina B pare a fi corelată în special cu creşterea foliculară timpurie, pe când inhibina A reflectă mai mult funcţia foliculului dominant. Rezultatele preliminarii la femeile normale de diferite vârste sugerează că inhibina B poate fi un marker promiţător ale scăderii dependente de vârstă, a fondului folicular (372).

Analizele biochimice în dinamică, în particular E_2 stimulat de inhibina B, par a oferi o analiză bună a procesului de îmbătrânire ovariană.

Nivelele LH-ului cresc, de asemenea, cu vârsta, dar considerabil mai târziu decât FSH-ul, iar date recente sugerează că nivelele de estradiol şi progesteron nu arată schimbări apreciabile odată cu înaintarea în vârstă.

Genetica îmbătrânirii ovariene

Cât priveşte genetica îmbătrânirii ovariene, o importanţă deosebită o au anomaliile cromozomiale. Se ştie că baza îmbătrânirii ovarului este scăderea numărului de foliculi ovarieni. Pentru înţelegerea fenomenului de ageing, de îmbătrânire ovariană, un element esenţial este faptul că numărul şi calitatea ovocitelor rămase sunt strâns corelate. Cauza deteriorării în funcţie de vârstă a calităţii ovocitelor a fost pe larg dezbătută mult timp în literatura de specialitate, dar în prezent este unanim acceptat faptul că mecanismul principal este non-disfuncţia meiotică. Declinul legat de vârstă al fertilităţii este asociat cu o creştere a avorturilor spontane şi a erorilor numerice din diviziunea meiotică.

Astăzi se consideră că deteriorarea calităţii ovocitelor se datorează acumulării deteriorării ADN-ului ovocitului, în timp ce femeia îmbătrâneşte.

În genetica îmbătrânirii ovarului, un alt element important este şi scurtarea telomerilor. Între îmbătrânirea ovarului şi îmbătrânirea în general, există o corelaţie, studiată la femeile cu îmbătrânire ovariană accelerată. Lungimea telomerilor din limfocitele acestor femei s-a folosit ca etalon pentru îmbătrânirea în general.

Este cunoscut faptul că telomerii sunt modificaţi la capetele cromozomilor. S-a descoperit că pacientele care suferă de sindromul îmbătrânirii accelerate nu au doar probleme de fertilitate, ci prezintă şi o accelerare a scurtării telomerilor în celulele lor. Deci, între fertilitate şi scurtarea accelerată a telomerilor există o relaţie, dar mecanismul cauzator al acestui fenomen nu este cunoscut. Se pare că acest fenomen este independent de tipul celulei. Una dintre posibilele explicaţii pentru reducerea numărului diviziunilor celulare este că pacientele fertile pot avea o durată prelungită a ciclului celular, dar mecanismul intim al acestui fenomen nu este cunoscut. Una dintre posibilele explicaţii este implicarea hormonului de creştere în acest mecanism. Concentraţiile hormonului de creştere scad cu vârsta, deci un hormon **de creştere poate fi considerat ca marker al îmbătrânirii**. Studii recente au sugerat că fertilitatea neexplicată poate fi asociată cu reducerea nivelelor de hormon de creştere. Reducerea nivelelor hormonului de creştere a fost, de asemenea, asociată cu un declin al funcţiilor sistemului imunitar.

Scanned with OKEN Scanner

Factorii de creştere şi neoangiogeneza sunt, de asemenea, implicaţi în procesul de ageing ovarian. Astfel, Friedman şi colab. au arătat că factorul de creştere al endoteliului vascular (VECF) din lichidul folicular, creşte cu vârsta. De asemenea, odată cu vârsta foliculii pot deveni din ce în ce mai hipoxici. Hipoxia a fost asociată cu concentraţiile mari ale VECF, fiind responsabilă de calitatea scăzută a ovocitelor. Tot hipoxia poate determina producerea de specii reactive de oxigen (ROS), responsabile de deteriorările, declinul legat de vârstă al calităţii ovocitelor.

Hipoxia poate determina formarea de ROS, fie direct, fie indirect, după reoxigenare. În felul acesta, ROS poate fi un pas precoce în cadrul apoptozei, aspect care va trebui aprofundat în viitor.

În ultimul timp, literatura de specialitate s-a îmbogăţit cu noi date privind genetica îmbătrânirii ovariene. Un studiu recent a cercetat genetica îmbătrânirii ovarului în care probabilitatea ciclurilor ovulatorii, variaţiile lungimii ciclului menstrual şi profilurile secreţiei hormonale de-a lungul ciclurilor menstruale sunt folosite ca markeri ai fenotipului vârstei ovariene. Studiul a descoperit că polimorfismul 2 ESR, era asociat cu profilurile hormonale, prezenţa sau absenţa activităţii luteale şi lungimea ciclului menstrual, caracteristici folosite pentru a caracteriza vârsta ovariană avansată (372).

Alt studiu recent a arătat că polimorfismul unei singure nucleotide din gena interlukinei 6 este, de asemenea important în mecanismul de îmbătrânire al organismului femeii.

Creşterea activităţii genei interleukinei 6 este asociată cu accelerarea procesului de îmbătrânire, polimorfismul genetic având un rol important în procesul de ageing la femei (181).

În concluzie, declinul fecundităţii de-a lungul duratei vieţii femeii este în primul rând rezultatul efectului îmbătrânirii ovarului. Înţelegerea geneticii şi endocrinologiei îmbătrânirii ovariene ne va ajuta să identificăm femeile care pot trece printr-o îmbătrânire ovariană mai rapidă, sau care pot avea o morbiditate semnificativă crescută din cauza procesului de ageing ovarian precoce (372).

- **Glanda mamară**

Prin procesul de îmbătrânire, glanda mamară îşi modifică forma, îşi reduce volumul global, precum şi numărul şi dimensiunile acinilor şi canalelor galactofore.

Astfel, de la forma emisferică la femeia adultă, la bătrâneţe devine o formaţiune plată pe cutia toracică, greu de delimitat de regiunile învecinate, iar o dată cu volumul, greutatea scade ajungând la 150 g în perioada de senescenţă.

Procesul de involuţie senilă interesează iniţial celulele glandulare ale acinilor, care devin ovoide, cu nuclei mici, incluziunile citoplasmatice diminuând numeric.

Canalele galactofore se prezintă cu diametrul transversal micşorat, ajungând chiar la obliterare, pereţii acestora fiind constituiţi din ţesut de colagen sclerozat. Celulele mioepiteliale dispar, iar arterele şi venele sunt şi ele afectate de senescenţă în mod variabil, producându-se uneori şi obliterarea acestora.

O caracteristică ce trebuie reţinută este că limfaticele sânului îşi păstrează capacitatea de drenare a limfei şi la bătrâneţe, aspect care nu are încă o explicaţie. Din acest considerent, metastazarea în cancerul de sân, propagarea acestuia, se face pe aceleaşi căi ca şi la femeia adultă (251).

Scanned with OKEN Scanner

- **Îmbătrânirea altor organe şi aparate ale femeii**

Modificările care apar în perioada de senescenţă interesează organismul în totalitate, dar şi fiecare aparat şi sistem în parte.

Dintre aparatele şi sistemele care au corelaţii strânse cu aparatul genital feminin, pe primul plan se situează pielea, sistemul osteoarticular şi sistemul neuroendocrin.

a. Pielea. Pielea devine plisată, îşi pierde elasticitatea. Atât epidermul, cât şi dermul, suferă modificări importante, diminuează grosimea acestora, papilele dermice dispar, ca şi fibrele elastice, apar riduri.

Procesul de senescenţă interesează şi fibrele ţesutului conjunctiv şi fibrele musculare netede, care se atrofiază şi chiar dispar. Se produce şi atrofierea arterelor, ceea ce conduce la reducerea calibrului şi obliterarea acestora, iar dilatarea venelor, care sunt atone, explică apariţia varicelor la bătrâneţe.

Glandele sebacee se atrofiază, secreţia pielii fiind redusă.

Ţesutul celular subcutanat este şi el interesat, senescenţa favorizând apariţia celulitei.

Sânii diminuează în volum, ca urmare a involuţiei grăsimii acestora.

Anexele pielii, unghiile şi părul sunt, de asemenea, afectate. Unghiile sunt palide, mate, se îngroaşă şi sunt foarte friabile, iar părul îşi modifică culoarea, devenind alb, iar, cu timpul, prin atrofierea corpului papilar şi a papilei, cade, apărând calviţia.

Trebuie reţinute şi modificările biochimice şi enzimatice ale pielii, ca diminuarea în special a calciului şi magneziului sau reducerea enzimelor glicolitice ale celulelor epiteliale.

Aceste modificări ar traduce o activitate mitotică crescută a epidermului, favorizând apariţia tumorilor maligne ale pielii în perioada de senescenţă, mai des la nivelul vulvei.

Tot modificările metabolice şi enzimatice sunt responsabile şi de apariţia frecventă a leziunilor distrofice, cum este kraurozisul vulvar sau pruritul senil vulvar, iar modificările morfofuncţionale involutive ale pielii favorizează producerea escarelor de decubit şi întârzierile în cicatrizarea plăgilor operatorii (251).

Modificările morfofuncţionale involutive ale pielii şi ţesutului celular subcutanat au repercusiuni şi asupra aspectului fizic, aspectului estetic al femeii. Acest lucru a determinat apariţia unei noi discipline, endocrinologia estetică, disciplină care se adresează unor probleme specifice feminine, ca celulita sau ridurile, şi care pune accentul pe menţinerea şi păstrarea feminităţii (182).

b. Aparatul osteoarticular. Consecinţele procesului de îmbătrânire la nivelul osului şi articulaţiilor sunt osteoporoza, considerată leziune majoră, caracteristică osului senil, şi alterările degenerative de la nivelul articulaţiilor, conducând la artroze.

Osteoporoza reprezintă, conform definiţiei OMS, reducerea densităţii (masei) osoase cu mai mult de 2,5 deviaţii standard faţă de cea maximală teoretică (*T – score* mai mic sau egal cu 2,5).

Osteopenia este definită ca o reducere a densităţii osoase cu mai mult de o deviaţie standard, dar cu mai puţin de 2,5 deviaţii standard, faţă de masa osoasă maximală teoretică (*T – score* cuprins între 1 şi 2,5).

Osteoporoza este consecinţa perturbării cantitative şi calitative a matricei proteice a osului, care duce progresiv la transformarea substanţei compacte în substanţă spongioasă.

În osteoporoză se produce un dezechilibru între procesul osteoblastic şi cel osteoclastic. Acest fenomen este dat de o creştere a activităţii parathormonului

Scanned with OKEN Scanner

asupra osului, creştere legată de deficitul în estrogeni. Într-adevăr, estrogenii inhibă acţiunea parathormonului asupra osului şi cresc absorbţia calcică intestinală.

La microscopia optică se observă diminuarea însemnată a traveelor osoase şi lipsa de continuitate a traveelor, care sunt umplute cu ţesut fibros (185).

Radiologic se observă că grosimea corticalei diminuează, iar transparenţa osului este crescută.

Dintre tehnicile de măsurare a masei osoase, respectiv a densităţii minerale a osului, cele mai fidele sunt considerate azi radioabsorbţiometria dublă (DEXA) şi tomografia computerizată cantitativă, care prezintă însă dezavantajul unei iradieri mai intense.

De mare viitor însă sunt tehnicile echografice, ca atenuarea ultrasonică în bandă largă.

Consecinţa osteoporozei este diminuarea rezistenţei mecanice a osului, care explică numărul ridicat de fracturi la bătrâni, o formă particulară gravă la persoanele în vârstă fiind fractura de col femural. Este bine cunoscut faptul că dintre femeile cu osteoporoză, cel puţin jumătate vor fi afectate de fracturi, iar fractura colului femural are un potenţial de mortalitate de aproximativ 18–20% din cazuri în câteva luni.

Artrozele sunt consecinţa alterării cartilajului interarticular, alterare care iniţial are loc în centrul acestuia prin depunerea de fibrinoid, iar ulterior procesul se continuă şi spre marginile cartilajului. Acesta se îngroaşă şi uneori se calcifică, în timp ce la nivelul capsulei, repliurile sinoviale şi inerţiile ligamentare se modifică prin depunerile de calciu (251).

Consecinţa interesării aparatului osteoarticular la bătrâneţe este modificarea staticii scheletului şi a poziţiei corpului la persoanele în vârstă (251).

c. Sistemul nervos central este afectat în mod deosebit de procesul de senes-cenţă, modificări constatate mai ales la nivelul encefalului.

Volumul encefalului diminuează, dura mater este depresibilă, neîntinsă, pia mater este translucidă, subţire, iar circumvoluţiile sunt subţiate, cu suprafaţa externă netedă şi scizurile mai puţin adânci şi largi.

Greutatea creierului scade, ajungând la 1129 g, iar după Broca, citat de I. Mateş, scăderea greutăţii encefalului la bătrâneţe este de 160 g la bărbaţi şi 122 la femei, raportat la greutatea adultului.

Cavitatea ventriculilor este mărită, în funcţie de atrofia creierului şi subţierea substanţei corticale.

Cele mai importante modificări se produc însă la nivelul scoarţei cerebrale, care este micşorată ca grosime. Datorită procesului de senescenţă diminuează atât substanţa cenuşie şi substanţa albă (mai mult decât cea cenuşie), cât şi nucleii cenuşii, care capătă o culoare palidă.

La microscopia optică, este caracteristică prezenţa de celule alterate, atrofiate, atrofia întâlnită variind de la atrofia simplă, în care celulele sunt diminuate ca volum, cu prelungiri mici şi reduse numeric, corpul protoplasmatic rotunjit şi nucleul şters, până la atrofia cu modificări ale granulelor şi atrofia cu supraîncărcare pigmentară descrisă de Gh. Marinescu.

Fibrele nervoase, diminuând ca volum, se rarefiază atât la nivelul substanţei albe, cât şi al substanţei cenuşii, dispariţia fibrelor mielinice făcând mai evidentă atrofia substanţei albe.

Scanned with OKEN Scanner

Celulele nevrogliei sunt mai abundente în creierul senil, proliferează; microglia, dimpotrivă, se atrofiază (299), iar colagenul vascular proliferează.

Şi vasele sunt interesate de procesul de senescenţă, prezentând leziuni de degenerescenţă, cu pereţi rigizi, ceea ce afectează atât nutriţia cât şi funcţionalitatea creierului (251).

Cât priveşte cerebelul şi măduva spinării, procesul de atrofie a acestora este mai puţin evident.

Nervii periferici, afectaţi de asemenea de procesul de senescenţă, se prezintă sub forma unor cordoane nervoase care îşi pierd supleţea şi elasticitatea, iar microscopic prezintă aceleaşi caracteristici generale ale atrofiei sistemului nervos (251).

Pe plan fiziologic, procesul de senescenţă se traduce prin apariţia unor modifi-cări funcţionale la nivelul sistemului nervos, la nivelul structurilor sale centrale, datorate în esenţă carenţei estrogenice.

Într-adevăr, steroizii sexuali exercită un efect modulator asupra sintezei, eliberării şi metabolismului neurotransmiţătorilor (noradrenalina, dopamina, acetilcolina, serotonina) şi neuropeptidelor (β-endorfine, galanina etc.).

În perioada de senescenţă, ca şi la menopauză, de altfel, se produc modificări importante ale funcţiilor hipotalamusului, sistemului limbic şi hipofizei, ca urmare a carenţei estrogenice de la nivelul acestor structuri centrale. Mecanismul neuroendocrin implicat în aceste modificări constă în reducerea tonusului dopaminergic, creşterea tonusului noradrenergic, asociat cu o scădere a activităţii opioidergice (β-endorfinelor) şi dereglării sistemului serotoninergic (152).

Incidenţa bolii Alzheimer creşte preferenţial la femei după vârsta de 65 ani, interesând însă şi bărbaţii. În patogenia bolii Alzheimer se incriminează deficienţele de estrogeni la această vârstă, studii recente demonstrând reducerea incidenţei acestei afecţiuni la femeile care folosesc TSH, comparativ cu cele care nu folosesc această terapie.

C. Bălăceanu Stolnici contestă însă efectul estrogenilor în tratamentul bolii Alzheimer, având, însă, un rol antioxidativ. Cercetări recente contestă, de asemenea, rolul estrogenilor în tratamentul bolii Alzheimer, sugerând că nu s-a constatat niciun beneficiu al estrogenilor asupra rezultatelor cognitive, funcţionale sau globale. Mai mult, tratamentul cu estrogeni după vârsta de 65 ani poate, de fapt, să crească riscul de demenţă Alzheimer, aşa cum se susţine în trialul clinic Women's Health Initiative (371.) Această descoperire experimentală contrastează cu unele studii observaţionale, în care folosirea estrogenilor este asociată cu scăderea riscului de dezvoltare a demenţei Alzheimer.

Acest lucru este valabil mai ales în cazul când terapia cu estrogeni este începută în perimenopauza sau în postmenopauza precoce, veritabile „ferestre critice" timpurii (175).

Pentru terapia cu estrogeni începută în perimenopauza sau în postmenopauza precoce, efectele benefice pe termen lung asupra cogniţiei sau riscului de demenţă Alzheimer, necesită mai multe stadii viitoare (175). După Shumaker S. şi colab. (2004), efectele nocive ale terapiei hormonale asupra incidenţei demenţei Alzheimer pot fi datorate reacţiilor adverse asupra vascularizaţiei cerebrale. În schimb, Raloxifenul în doză mare, un modulator selectiv al receptorilor pentru estrogeni pare a avea un

Scanned with OKEN Scanner

efect benefic asupra vascularizaţiei cerebrale, reducând incidenţa tulburărilor cognitive la femeile în perioada postmenopauză.

Pe plan clinic, modificările de la nivelul sistemului limbic se traduc prin anxietate, depresie, insomnii, migrene etc.

d. Îmbătrânirea glandelor endocrine. Ca şi celelalte aparate şi organe ale corpului, glandele endocrine sunt şi ele afectate de procesul de senescenţă, dar în mod diferit de la o glandă la alta.

Hipofiza. La nivelul hipofizei nu se constată o atrofie marcată, starea funcţională este bună, cu o creştere a celulelor bazofile şi o scădere a celulelor eozinofile. Excepţie fac însă unele cazuri, foarte rare, în care fibroza invadează glandele.

După Pincus, citat de I. Mateş, funcţia hipofizară este normală până la o vârstă înaintată, secreţia de hormoni gonadotropi este prezentă, iar tireostimulinele se reduc la o cantitate mică. Dacă la menopauză pot apărea manifestări de tipul acromegaliei, manifestări cushingoide sau tulburări hipofizodiencefalice, acestea nu se mai observă în perioada de senescenţă, iar radiologic, şaua turcească este doar puţin lărgită (I. Mateş).

Ovarul este afectat de procesul de îmbătrânire mult mai devreme decât celelalte glande endocrine ale femeii, atât morfologic, dar mai ales funcţional, aşa cum am arătat anterior. Dacă din punct de vedere morfologic, la microscopia optică şi, mai ales, electronică se constată pierderea selectivă şi gradată a epiteliului de la suprafaţa ovarului, din punct de vedere funcţional se constată interesarea steroido-genezei, carenţa estrogenică având consecinţe deosebite asupra organismului femeii. Într-adevăr, carenţa estrogenică favorizează la bătrâneţe o bogată patologie, reprezentată de afecţiunile distrofice vulvare, prolapsul genital, osteoporoza, sau boala Alzeheimer.

Tiroida. După Cooper, citat de I. Mateş, volumul tiroidei diminuează în special după vârsta de 60 de ani.

Morfologic, se constată diminuarea mărimii foliculilor, a celulelor tiroidiene, ca şi a coloidului, iar ponderea ţesutului conjunctiv creşte, formând benzi fibroase între acini.

Din punct de vedere funcţional, deşi tiroida îşi reduce activitatea, datorită diminuării necesităţilor de hormoni tiroidieni în periferie nu s-au constatat semne clinice caracteristice de involuţie senilă (251).

Corticosuprarenalele. Corticosuprarenalele au un aspect în general normal, ţesutul conjunctiv intraglandular fiind foarte puţin dezvoltat. Alteori, sunt chiar hiperplaziate, histologic hiperplazia parenchimatoasă difuză interesând mai ales regiunea fasciculată, mai puţin regiunea glomerulară şi reticulară.

Din punct de vedere funcţional şi clinic, se constată, de fapt, o punere în repaus a glandelor prin scăderea metabolismului general şi nu o insuficienţă corticosuprarenală propriu-zisă. Într-adevăr, la bătrâneţe, deşi se observă o diminuare a secreţiilor corticosuprarenale pe ansamblu, această diminuare interesează mai ales androgenii, mai puţin mineralocorticoizii şi glucocorticoizii (251).

Persistenţa secreţiei de mineralocorticoizi şi mai ales de glucocorticoizi în perioada de senilitate influenţează însă procesul de senescenţă a creierului. Astfel, hormonii glucocorticoizi accelerează îmbătrânirea neuronilor hipocampului, întrerupe

Scanned with OKEN Scanner

metabolismul glucozei sau accentuează alte afectări, care pot fi prevenite prin estrogeni (403).

Pancreasul endocrin. Pancreasul se atrofiază, greutatea sa scăzând cu aproxi-mativ 100 g, este mic, dur, şi se ratatinează, iar microscopic, ţesutul conjunctiv intraglandular este abundent.

În perioada de senescenţă, se constată frecvent tulburări ale metabolismului glucidic, diabetul putând determina manifestări patologice la nivelul aparatului genital.

La nivelul vulvei expresia clinică a tulburărilor metabolismului glucidic, a diabe-tului, este aşa-zisa vulvită diabetică. Aceasta se traduce prin tulburări de troficitate a epiteliului vulvovaginal, care-şi reduce grosimea, şi prin apariţia eritemelor.

În final, ca urmare a scăderii rezistenţei locale a ţesuturilor apar leziuni inflamatorii, determinate atât de microbii florei obişnuite vulvovaginale, cât, mai ales, de infecţii micotice, cunoscut fiind faptul că diabetul favorizează producerea unei micoze.

Aşadar, în procesul de senescenţă se constată un asincronism, involuţia senilă interesând în mod diferit glandele endocrine, iar pe de altă parte, se constată o discordanţă între involuţia structurală şi cea funcţională, aceasta din urmă fiind mai importantă decât cea morfologică, structurală (Shock, citat de I. Mateş).

Astfel, în procesul de involuţie senilă, la nivelul glandelor endocrine se constată o serie de manifestări specifice, cum sunt:

– prezenţa fenomenelor hiperplazice, alături de cele de atrofie;
– hipertrofie şi hiperplazie glandulară fără hiperfuncţie;
– fenomene de hiperfuncţie fără hiperplazie (251).

Toate aceste fenomene se vor repercuta şi asupra mecanismelor de reglare neuroendocrină, modificând sensibilitatea organelor şi ţesuturilor ţintă faţă de factorii tumorali sau nervoşi, cât şi mecanismele de reglare autocrină şi paracrină.

În cunoaşterea procesului de involuţie senilă de la nivelul glandelor endocrine sunt încă multe necunoscute şi se speră că în viitor, cercetările de biologie moleculară şi microscopie electronică vor putea elucida aceste aspecte. Aceste studii vor putea, în acelaşi timp, reevalua eficienţa tratamentului hormonal substitutiv de menopauză, vor permite şi evaluarea funcţională şi clinică a glandelor endocrine în general, a organelor genitale interne în special, în perioada de senescenţă (239).

Dar ginecologia geriatrică se confruntă cu tulburările distrofice în cadrul îmbătrânirii generale a organismului, cu modificările de statică pelvină, cu predominanţa bolilor oncologice şi cu aspecte legate de comportamentul social, patologia psihoafectivă şi sexualitate (231).

B. Tulburările distrofice

Carenţa estrogenică are drept consecinţă diminuarea troficităţii tisulare şi a rezistenţei mecanice a epiteliilor, în timp ce elementele funcţionale specifice de la nivelul vulvei, vaginului sau uterului sunt înlocuite cu elemente ale ţesutului conjunctivoscleros.

• **Distrofia cervicovaginală. Vulvovaginita senilă.** Reducerea troficităţii regiunii vulvovaginale favorizează apariţia cu precădere în această zonă a unor afecţiuni distrofice, în special, la nivelul vulvei.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste distrofii vulvovaginale se clasifică, din punct de vedere clinic în: atrofie (distrofie) vulvovaginală, lichenul vulvar scleros şi atrofic, leucoplazia vulvară, kraurozisul vulvar.

De subliniat faptul că substratul histologic, în toate aceste afecţiuni, este acelaşi: atrofia, scleroza ţesutului conjunctiv subiacent şi dispariţia fibrelor elastice.

Distrofia vulvară se manifestă clinic prin hipotrofia, până la atrofie a labiilor mari şi mici, depigmentarea feţei externă a labiilor şi reducerea numerică a perilor care devin friabili şi se detaşează cu uşurinţă. Orificiul vulvar se reduce până la dimensiuni care fac imposibil actul sexual sau chiar tactul vaginal, fapt ce se datoreşte şi diminuării secreţiilor, cu lipsa de umectare a epiteliului vulvar. Acest tablou clinic este etichetat de unii autori ca vulvită distrofică senilă.

Distrofia vaginală. În procesul de involuţie senilă, vaginul îşi reduce dimensi-unile şi supleţea, fundurile de sac dispar. Pliurile transversale şi cele longitudinale dispar, devenind netede, iar prin atrofia pereţilor vaginali se produc stenozări care favorizează apariţia de colecţii purulente (251).

Atrofia vulvară (sursă de prurit) şi atrofia vaginală cu dispareunie sunt în raport direct cu carenţa estrogenică, dar şi cu absenţa vieţii sexuale, sperma conţinând estradiol într-o concentraţie suficientă pentru a întreţine troficitatea vaginului.

Carenţa estrogenică poate accentua şi tulburările vezicosfincteriene, datorate originii embriologice comune a vaginului, uretrei şi trigonului. Se asistă şi la o involuţie a uretrei şi vezicii cu fenomene de cistită atrofică, care nu sunt, în fond, decât cistalgii cu urine clare, în care tratamentul cu antibiotice este insuficient şi absurd (310).

Ca tratament, pe lângă o riguroasă igienă locală, se va restabili troficitatea ţesuturilor prin administrarea de estrogeni local, sub formă de creme sau ovule, ca Ovestin sau Colpotrophine.

Vulvovaginita senilă. Carenţa estrogenică, prin diminuarea troficităţii tisulare şi a rezistenţei mecanice a epiteliului, favorizează apariţia infecţiei, a vulvovaginitei senile.

Totodată, atrofia antrenează un dezechilibru al florei microbiene locale cu alcalinizarea pH-ului, propice proliferării germenilor patogeni.

Diagnosticul pozitiv este uşor de stabilit, prin anamneză, care stabileşte manifestarea clinică specifică (leucoree, senzaţie de arsură sau prurit), şi prin examenul bacteriologic al secreţiei vaginale, care va identifica germenul în cauză. Examenul bacteriologic este util şi pentru diagnosticul diferenţial al vulvovaginitei senile cu o distrofie vulvovaginală pe care s-a grefat o infecţie, diagnosticul clinic fiind greu de făcut în această situaţie.

Tratamentul. Fiind vorba de aceiaşi germeni patogeni ca şi la femeia adultă, vulvovaginita senilă beneficiază de acelaşi tratament, după efectuarea de culturi şi antibiogramă. În plus, faţă de femeia adultă, în vulvovaginita senilă, pentru a reda mucoasei vaginale troficitatea normală, se va adăuga şi un tratament hormonal local estrogenic, fiind indicat estriolul, fracţiunea estrogenică necancerigenă (Ovestin-Organon, tablete vaginale, 1 tb/zi, 10 zile sau Colpotrophine – Téramex, o capsulă intravaginal, până la 21 zile).

Lichenul vulvar scleros şi **atrofic** este o afecţiune care se deosebeşte de distrofia vulvară, fiind încadrată de către dermatologii americani în grupul mare de leziuni nereliefate (macule).

Scanned with OKEN Scanner

Afecţiunea se traduce clinic prin senzaţia de prurit, aspectul fiind de leziuni depigmentate, pergamentoase, situate la nivelul labiilor mari şi mici, cu escoriaţii în urma gratajului.

Dermatozele vulvare sunt recunoscute însă că prezintă mari dificultăţi de diagnostic. De multe ori, diagnosticul macroscopic fiind imposibil, biopsia cu examenul histopatologic reprezintă singura modalitate de diagnostic.

Ca tratament, după confirmarea diagnosticului prin biopsie, se va recurge la administrarea locală de betametazonă, de două ori pe zi, 2–16 săptămâni, reducând treptat aplicaţiile la 3–4 pe săptămână, timp de alte 4 săptămâni.

Leucoplazia vulvară este inclusă în grupul leziunilor reliefate plane (plăci) de către dermatologii americani.

Clinic, bolnava prezintă disconfort şi senzaţie de prurit. În multe cazuri, afecţiunea fiind asimptomatică, este descoperită întâmplător cu ocazia unui examen genital.

Aspectul este de leziuni albicioase sau hiperpigmentate, adesea difuze, cu îngroşarea pielii. Biopsia este necesară pentru a exclude cancerul vulvar, examenul histopatologic arătând modificări de tip discheratoze, paracheratoze, atipii celulare, motiv pentru care este considerată o leziune precanceroasă, o displazie.

De altfel, termenul de leucoplazie este înlocuit de către dermatologii americani cu acela de neoplazie intraepitelială vulvară, VIN (*Vulvar Intraepitelial Neoplasia*).

Întrunirea anuală a Colegiului American de Obstetrică şi Ginecologie din Las Vegas (mai 1997), sesiunea dedicată dermatozelor vulvare (condusă de un derma-tolog, Libby Edwards), considera doar leucoplazia ca o neoplazie intraepitelială vulvară.

În schimb, alţi autori includ în grupul neoplaziilor vulvare intraepiteliale următoarele afecţiuni: boala Bowen, eritropoieza Quierat, kraurozisul vulvar şi boala Paget (95).

Ca tratament, leziunile displazice severe necesită excizie locală largă cu includerea anexelor pilo-sebacee sau distrugere cu laser.

Kraurozisul vulvar este o distrofie vulvară care apare la femeile în vârstă, la femeile în perioada de activitate sexuală fiind întâlnită excepţional.

Clinic, se traduce prin senzaţie de prurit sau de arsură, apărând insidios. Kraurozisul vulvar este un proces atrofic, difuz, asociat cu fenomene de scleroză retractilă şi leucokeratoză.

Labiile mari şi clitorisul se atrofiază, pilozitatea aproape că dispare, labiile mici sunt retractate, iar orificiul vulvar este rigid, îngustat (95).

Tratamentul constă din aplicaţii locale de estrogeni, vitamina A, anestezice locale, corticoterapie, iar dacă se suspectează malignizarea, se recurge la vulvectomie.

De notat că leziunile distrofice se regăsesc în antecedente la peste 50% din femeile cu cancer vulvar. Din acest considerent, accentul trebuie pus pe tratamentul profilactic, care constă în depistarea şi tratarea corectă a leziunilor care intră în categoria neoplaziilor vulvare intraepiteliale (95).

• **Distrofia uterului.** În perioada de senescenţă, distrofia uterului nu este o entitate patologică cu manifestări clinice caracteristice, fiind însă substratul lezional al neoplasmelor şi infecţiilor, a endometritei senile (251).

Endometrita senilă. Atrofia endometrului are drept consecinţă slăbirea rezistenţei acestuia la agresiunea microbiană ducând la instalarea endometritei senile. Clinic,

Scanned with OKEN Scanner

bolnava prezintă leucoree, dureri pelviene, uterul fiind mărit de volum şi sensibil, simptome care fac dificil diagnosticul diferenţial cu adenocarcinomul de endometru.

• **Prolapsul genital** constă în coborârea uterului, asociată cu coborârea pereţilor vaginali anteriori şi posteriori – colpocel anterior şi posterior – care pot antrena procidenţa vezicii urinare şi a rectului – cistocel şi rectocel.

Dintre tulburările de statică ale organelor genitale în perioada de îmbătrânire, de ageing, cele mai frecvent întâlnite sunt cele etichetate sub denumirea de „prolaps genital".

Frecvent, tulburările de statică ale organelor genitale din perioada adultă a femeii se pot exterioriza clinic în perioada de senescenţă, când procesele de involuţie şi atrofie depăşesc posibilităţile fiziologice de compensare. La bătrâneţe, prolapsul genital prezintă o serie de particularităţi privind atât fiziopatologia şi etiologia, cât şi conduita terapeutică.

În producerea prolapsului genital, trei condiţii sunt favorabile:

1. *Schimbarea axei uterului.* În mod normal, există o dublă cudură uterină, a corpului pe col, de 100-120° şi a colului pe vagin, de 90°. Din această cauză, presiunea abdominală se exercită exclusiv pe faţa posterioară a uterului, transmiţându-se, apoi, prin intermediul vezicii, asupra peretelui vaginal anterior care se lipeşte de peretele posterior.

Atunci când uterul este retrodeviat sau în poziţie intermediară în axul vaginului, întregul mecanism normal de deviere a presiunii este tulburat, constituind una din cauzele însemnate de producere a prolapsului genital. În aceste condiţii, presiunea abdominală (în eforturi, mai ales) împinge uterul în jos, în axul vaginului.

2. *Relaxarea* – insuficienţa mijloacelor de suspensie este constantă şi responsabilă în parte, de viciile de poziţie a uterului care generează prolapsul uterin. Fără slăbirea aparatului de suspensie, nu există prolaps uterin adevărat. Legat de relaxarea insuficientă a mijloacelor de suspensie, trebuie amintit sindromul Masters Allen descris în anul 1955, tradus prin algii pelviene, mobilizare dureroasă şi retroversie uterină. Acesta se caracterizează prin deşirarea posterioară a unuia sau a ambelor ligamente largi, interesând uneori şi unul dintre ligamentele uterosacrate, etiologia fiind traumatismul obstetrical.

3. *Slăbirea* – insuficienţa mijloacelor de susţinere (a planşeului pelvin) de natură distrofică, traumatică sau asociată, lipseşte organele pelvine de sprijinul pasiv şi activ necesar, pentru a rezista direct şi a echilibra efectele presiunii abdominale normale şi, mai ales, a acţiunii muşchilor peretelui abdominal în timpul efortului. În aceste condiţii, peretele anterior al vaginului, nesusţinut, alunecă în jos, iniţiind colpocelul anterior, care apoi se exagerează, trăgând după sine vezica, de care este strâns legat; cistocelul este astfel şi el constituit. Peretele posterior poate coborî, de asemenea, constituind colpocelul posterior, care dacă este căptuşit de rect, constituie rectocelul. Dacă este antrenat şi fundul de sac Douglas, în care herniază ansele intestinale subţiri, se constituie elitrocelul (1). În acest fel, calea către coborârea uterului însuşi este deschisă: uterul care prezintă ligamentele rotunde, largi şi uterosacrate relaxate, găsindu-se în axul vaginului, coboară către orificiul vulvar lărgit, alcătuind diferite grade de prolaps (I, II, III). La bătrâneţe, factorii esenţiali sunt constituiţi de involuţia senilă şi atrofia mijloacelor de suspensie şi de susţinere.

Scanned with OKEN Scanner

Etiologie. În etiologia prolapsului se descriu o serie de factori favorizanti:

a. naşterea, traumatismul obstetrical. Rolul rupturilor de perineu este foarte important, ele producând alterarea inelului fibros al perineului şi al ridicătorilor anali. Dacă sarcina produce o destindere a aparatului ligamentar al uterului, favorizând astfel retrodeviaţia uterină, naşterea face posibilă apariţia prolapsului;

b. menopauza, care intervine prin factorul distrofic tisular. În plus, la menopauză, se pare că există o legătură între deficitul hormonal şi deficitul enzimatico-metabolic al ţesuturilor conjunctivo-elastice care intră în structura elementelor de menţinere şi suspensie ale aparatului genital. În această ordine de idei, dozarea cuprului a arătat clar existenţa unor niveluri circulante reduse ale acestui oligoelement la bolnavele cu prolaps genital. Existenţa în paralel a disfuncţiei hormonale, tradusă prin deficienţa estroprogesteronică, pune în discuţie intervenţia deficitelor hormonale în tulburarea metabolismului substanţei fundamentale (231);

c. malformaţii congenitale: laxitatea neobişnuită a mijloacelor de suspensie, atrofia congenitală sau insuficienta dezvoltarea a muşchilor planşeului pelvin sunt cauze rare;

d. factori profesionali: ortostatismul prelungit, ridicarea de greutăţi;

e. alţi factori: tuse prelungită, defecaţii dificile etc., frecvente la bătrâneţe.

Anatomie patologică. Macroscopic, colpocelul anterior apare ca o tumoră care devine proeminentă prin fanta vulvară, în efort. Cistocelul apare, de asemenea, ca o tumoră vaginală, în efort. Coborârea peretelui vaginal posterior (colpocelul posterior) şi antrenarea rectului (rectocel), se prezintă, de asemenea, ca o tumoră care proemină prin fantă vulvară, la efort; hernierea anselor intestinale în fundul de sac Douglas, deci atunci când este interesat şi peritoneul, constituie elitrocelul.

Cât priveşte prolapsul uterin, acesta este de trei grade:

– gradul I – uterul este coborât, dar colul nu apare la vulvă;

– gradul II – uterul este coborât, colul apare la vulvă între cistocel şi rectocel;

– gradul III – uterul este în afara vulvei, ca o tumoră acoperită de mucoasă vaginală, violacee şi congestionată. Buzele colului sunt ulcerate şi se continuă direct cu pereţii vaginului (fig. 31).

Adeseori, colul se alungeşte cu câţiva centimetri, alcătuind imaginea hipertrofică a colului. Din cauza acţiunii antagoniste a ligamentelor uterine în sus şi a vaginului prolabat în jos, pereţii vaginului devin edemaţiaţi, mucoasa vaginală exulcerată; anexele se pot şi ele infecta. Vezica se poate infecta secundar – cistita secundară, uretra este alungită, putând determina o uretero-pielo-cistită secundară.

În sfârşit, se descriu şi leziuni asociate – gastroenteroptoza sau eventraţii: mărturii ale unei stări de distrofie tisulară generală.

Diagnostic. În diagnostic se au în vedere semnele funcţionale şi fizice.

Semnele functionale sunt variabile, bolnava acuzând:

– senzaţie de greutate şi tracţiune în lombe, o senzaţie de disconfort, jenantă şi dezagreabilă;

– tulburări urinare: polakiurie, disurie, incontinenţă de urină sau chiar retenţie de urină, dacă cistocelul se accentuează. În toate cazurile, trebuie stabilit dacă există şi o incontinenţă urinară la efort asociată, acest lucru impunând asocierea unui timp operator specific la interventia chirurgicala pentru prolaps;

– leucoree în mod frecvent;

– constipaţie, mai rar.

Scanned with OKEN Scanner

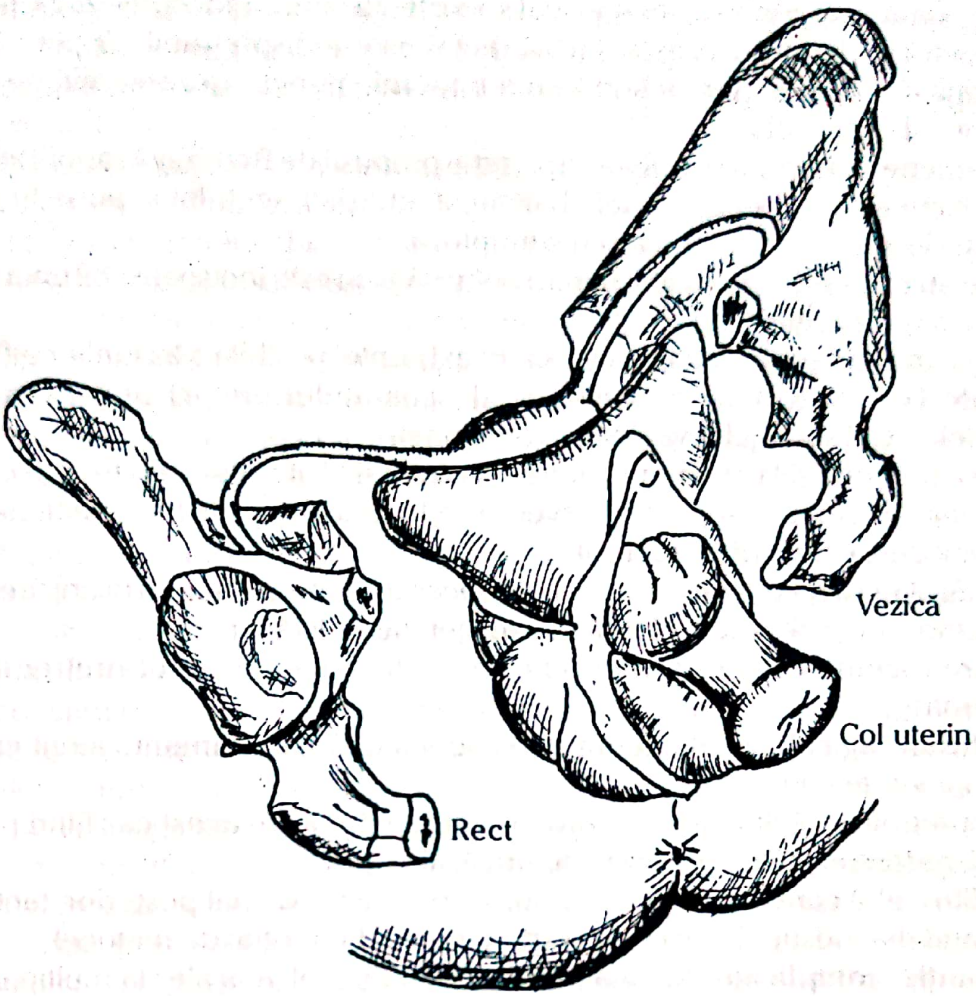


Fig. 31. Prolapsul vaginal (după H. de Tourris şi R. Henrion).

Semnele fizice. La inspecţie se observă:

– cicatrice vechi perineale (rupturi de perineu);

– vulvă deschisă, beantă.

La efort, se constată fie un colpocel anterior, ca o mică tumoretă ce bombează şi care, antrenând şi vezica, alcătuieşte cistocelul, fie un colpocel posterior, făcând să bombeze şi să proemine mucoasa vaginală posterioară şi care, antrenând rectul, va constitui rectocelul.

Examenul cu valvele, pe lângă studiul mucoasei vaginale şi depistarea unei vaginite asociate, permite depistarea unei eventuale hipertrofii de col a porţiunii intravaginale a acestuia, ceea ce pune probleme de conduită chirurgicală specifică.

Tacul vaginal va aprecia:

– lungimea şi poziţia colului;

– volumul, situaţia şi mobilitatea corpului uterin, de multe ori constatându-se o retroversie uterină;

– starea anexelor şi fundurilor de sac laterale, care pot fi şterse;

– funcţionalitatea muşchilor ridicători anali, evaluând tonicitatea şi rezistenţa acestora, prin proba obişnuită a contracţiei;

– gradul coborârii uterului, a prolapsului uterin (gr. I – când uterul este coborât, dar colul nu apare la vulvă; gradul II – când colul apare la vulvă între cistocel şi rectocel; gradul III – când uterul iese în afara vulvei)

Este foarte important de recunoscut şi existenţa unui elitrocel, fie izolat, fie asociat unui rectocel. Pentru aceasta, tactul rectal este indispensabil. El permite să se perceapă orificiul de hernie sub forma unui mic punct, uşor rotunjit, pe peretele anterior al Douglasului.

Examene paraclinice. Colpocistograma propusă de Bethouy în anul 1961 constă în aprecierea simultană a vezicii, bazinului, uterului, rectului şi pune în evidenţă contururile acestor viscere, ca şi histeroptoza.

Este un examen dezagreabil pentru bolnavă şi nu este indispensabil unei explorări corecte a prolapsului (33).

Alte explorari sunt destinate cercetarii existentei posibile a leziunilor inflamatorii asociate (vulvovaginale, cervicale şi ale aparatului urinar) prin examen cito-bacteriologic al secreţiilor vaginale şi ale urinei.

Se va proceda şi la examenul atent al colului şi al uterului, prin frotiuri citologice şi vaginale, examen colposcopic, eventual chiuretaj biopsic, fracţionat, în vederea depistării unei eventuale neoplazii.

În sfârşit se va recurge şi la examenele necesare pentru a face un bilanţ preoperator.

Diagnosticul diferenţial al prolapsului genital va fi făcut cu:

– uretrocelul, care este mai puţin reductibil, cateterismul uretrei lămurind problema;

– chistul vaginal, polipii uterini, inversiunea uterină, examenul atent cu valvele diferenţiindu-le cu uşurinţă;

– hipertrofia colului până la vulvă; fundurile de sac în acest caz fiind profunde, adânci, neşterse, având o formă cilindrică, alungită;

– elitrocelul care formează o tumoră a peretelui vaginal posterior, tactul rectal precizând diagnosticul, deşi este foarte greu de diferenţiat de rectocel.

Evoluţie, complicaţii. Netratat, în mod excepţional, mai ales la multipare, poate apărea un prolaps acut, însoţit de o stare sincopală, vărsături, fenomene de peritonism. În mod obişnuit însă, evoluţia este lungă, lipsa de igienă antrenând complicaţii inflamatorii (limfangită, edem, sfacel, iritaţia vulvei, a feţei interne a coapselor, infecţii urinare şi anexiale, ca în final să se producă ireductibilitatea prolapsului).

Tratament

• ***Tratament profilactic***. Atitudinea profilactică este obstetricală:

– perineotomie (epiziotomie) profilactică;

– asistenţă calificată la naştere şi dirijarea atentă şi competentă a travaliului;

– depistarea rupturilor interstiţiale ale musculaturii perineale, când tegumentele rămân intacte, mascând ruptura de perineu.

• ***Tratament curativ.*** Conduita terapeutică variază după felul, tipul prolapsului, după fenomenele ce îl însoţesc, după vârsta bolnavei şi poate fi conservator, paliativ şi chirurgical.

a. *Tratament paliativ, conservator.* Foloseşte mijloace de necesitate, care caută să amâne tratamentul chirurgical, singurul logic şi necesar. Unele bolnave în vârstă sau cardiace, diabetice, albuminurice, nu se pot supune intervenţiei chirurgicale. Acestora li se recomandă utilizarea pesarelor – inele de cauciuc sau material plastic, care, introduse în vagin, sprijină uterul prolabat. Utilizarea lor nu este posibilă decât dacă uterul nu este complet prolabat şi dacă mai există o oarecare coardă a ridicătorilor pe care să se sprijine. Necesită însă o igienă minuţioasă, deoarece irită mucoasa vaginală, şi poate provoca o infecţie locală foarte serioasă. În condiţiile

Scanned with OKEN Scanner

progresului anesteziei şi reanimării, chirurgia geriatrică a căpătat valenţe noi, tratamentul paliativ cedând locul tratamentului chirurgical.

b. *Tratamentul chirurgical* este indicat în toate gradele de prolaps şi trebuie să fie cât mai precoce.

Tratamentul chirurgical cuprinde multiple tehnici şi căi de abordare, varietatea mare a tehnicilor operatorii fiind explicată de frecvenţa mare a recidivelor (peste 30%).

Indicaţia tratamentului chirurgical trebuie bine cântărită, necesită mult discernământ, deoarece prolapsul, deşi reprezintă o infirmitatea jenantă, nu este o boală care să ameninţe viaţa bolnavei. În schimb, viaţa bolnavei poate fi pusă în pericol de intervenţiile chirurgicale pentru prolaps, acestea fiind grevate de riscuri, uneori foarte importante (flebite, accidente cerebrale, embolii, infecţii etc.).

Iata de ce Robert spunea ca „prolapsul nu omoară" femeile, dar „intervenţia chirurgicală pentru prolaps le omoară" (336).

Tratamentul chirurgical al prolapsului constă în:

1. reducerea colpocelului anterior şi susţinerea vezicii printr-o colporafie anterioară. După colpotomia mediană anterioară şi împingerea vezicii în sus, vezica poate fi înfundată în „bursă", ceea ce face ca cistocelul să fie uşor reductibil şi operaţia să aibă rezultate durabile;

2. reconstituirea perineului şi reducerea colpocelului posterior prin colpoperineorafie, urmată de miorafia ridicătorilor anali. Colpoperineorafia cu miorafia ridicătorilor anali trebuie să fie în aşa fel realizată, încât să fie suficientă, dar în acelaşi timp să nu fie exagerată, pentru a nu jena viaţa sexuală sau eventualele naşterii viitoare, prin constituirea unui perete rigid, obstacol important în cursul travaliului;

3. punerea uterului în situaţia şi direcţia sa normală, constatarea unei retrodeviaţii asociate prolapsului genital impunând corectarea viciului de poziţie printr-un procedeu de pexie (histeroligamentopexie) (Aburel, histeropexie Dudley-Stanca).

În cazurile cu leziuni uterine, cervicale sau corporeale, trebuie adoptată o conduită deosebită, care cere în plus asocierea unor timpi operatori sau intervenţii chirurgicale radicale la procedeele curente de corectare a prolapsului. Astfel, când cistocelul este însoţit de incontinenţă de urină, mai mult sau mai puţin marcată, se poate recurge la procedeul Marion, care constă în recalibrarea pe o sondă Petzer a uretrei, prin câteva puncte de sutură a ţesuturilor para- şi suburetrale.

Existenţa, de pildă, a unei cervicite, cu hipertrofie de col, impune ca tratamentul prolapsului să fie completat cu o amputaţie mai mult sau mai puţin întinsă a colului, precedată desigur de investigarea atentă a colului, pentru înlăturarea posibilităţii unei leziuni canceroase.

Cum există leziuni ale organelor genitale interne asociate, care reclamă intervenţie chirurgicală pe cale abdominală, la femeile în apropierea menopauzei sau în climacteriu, rezolvarea prolapsului cuprinde: histerectomia totală cu anexectomie bilaterală, bontul vaginal fiind suspendat prin intermediul ligamentelor rotunde pentru a preîntâmpina recidiva prolapsului pereţilor vaginali.

La bolnave tratate, în vârstă, se poate practica operaţia Le Fort, cloazonarea vaginală (închiderea vaginului). Prezintă însă dezavantajul că porţiunea cervicală a uterului devine inaccesibilă explorarii uterine, atunci când există suspiciunea unei leziuni canceroase. Din acest considerent, la femeile în vârsta, în prolapsurile genitale mari, mult mai indicată este histerectomia pe cale vaginală (Quenu, Doayan), însoţită de colpectomie, fiind mai puţin şocantă decât cea pe cale abdominală, iar convalescenţa fiind mai de scurtă durată.

Scanned with OKEN Scanner

De subliniat faptul că aproximativ 10-15% din cazurile de prolaps vaginal şi cervical nu pot fi vindecate chirurgical, aceste cazuri putând beneficia de administrarea de estrogeni cu tropism vaginal şi cervical, care pot ameliora tulburările funcţionale (dispareunia, cistalgiile etc.).

Administrarea de estrogeni poate preceda şi intervenţia chirurgicală, facilitând disecţia plaurilor şi ameliorând troficitatea tisulară.

Cât priveşte sindromul Masters-Allen, admiţând că este vorba de o leziune anatomică, tratamentul este tot chirurgical: sutura simplă a breşei peritoneale sau douglasectomia cu plastia ligamentelor utero-sacrate, dacă există şi o atingere ligamentară.

Tratamentul chirurgical este grevat însă, atât de recidive, cât şi de complicaţii (tromboembolice, dispareunemie etc.), iar prognosticul este în funcţie de instituirea tratamentului chirurgical. În concluzie, tratamentul chirurgical al prolapsului genital este dificil, necesitând o analiză inteligentă şi precisă a tuturor elementelor prolapsului.

C. Investigaţii clinice şi paraclinice în ginecologia geriatrică

Ca şi la femeia în plină activitate sexuală, anamneza şi examenul clinic rămân cele mai importante mijloace de diagnostic şi la femeia în vârstă. Anamneza trebuie să ţină seama de starea psihică deosebită a acestei vârste, de nivelul de cultură şi mediul social al pacientei şi, din acest considerent, va fi efectuată cu delicateţe şi mult tact. Elementele care vor fi urmărite la anamneză sunt: data instalării primei menstruaţii, evoluţia ulterioară a acesteia, numărul de sarcini, avorturi, patologia genitală sau endocrină asociată, intervenţii chirurgicale ginecologice în antecedente, vârsta la care au apărut primele tulburări menstruale de menopauză, menopauza la rudele apropiate (mamă sau surori), eventuale tratamente hormonale efectuate, mediul de provenienţă (urban sau rural) etc.

Anamneza va orienta, astfel, investigaţiile ulterioare.

Examenul cu valvele şi examenul clinic genital nu diferă de examenul femeii adulte, constă din aceiaşi timpi, aceleaşi etape. Manevrele vor fi efectuate cu multă blândeţe, dat fiind faptul că organele genitale externe şi interne au suferit un proces de involuţie importantă. Atât valvele, cât şi degetele examinatorului vor fi lubrefiate. La examenul cu valvele se vor urmări aspectul colului şi al vaginului, prezenţa unor eventuale sângerări, secreţii purulente sau a unei formaţiuni tumorale. Cu această ocazie, se va proceda şi la prelevarea de material pentru examenul citologic şi se va efectua şi testul Lahm-Schiller.

Tactul vaginal va culege date despre starea vaginului, fundurile de sac vaginale, mobilitatea colului, pentru a constata starea parametrelor.

Nu în ultimul rând, se va proceda şi la examenul clinic al sânului, pentru a depista eventualele tumori şi secreţii mamelonare, fiind obligatorie şi examinarea axilei pentru palparea unor eventuali ganglioni axilari.

Urmărind etapele clasice ale diagnosticului, examenul clinic va fi completat cu o serie de investigaţii paraclinice: examenul citologic vaginal, examenul colposcopic (urmărind localizarea joncţiunii scuamo-cilindric, prezenţa unor eventuale leziuni preinvazive sau invazive ale colului, care invită apoi la o biopsie ţintită colposcopic), biopsia de endometru cu examen histopatologic, ecografia, alte investigaţii imagistice sau o mamografie în tumorile sânului, dozări hormonale. Gama de investigaţii poate

Scanned with OKEN Scanner

fi diversificată, completată în funcţie de contextul clinic şi cu alte explorări: celioscopie, histeroscopie, examen citobacteriologic, micotic şi parazitologic al secreţiei vaginale, investigaţii genetice, determinarea antigenelor tumorale etc.

VI. Diferenţierea sexuală normală şi patologică

Numeroase teorii cu privire la dimorfismul sexual au fost propuse de-a lungul evoluţiei umanităţii, în încercarea de a explica raţional distincţia dintre masculin şi feminin. Aristotel, cu o remarcabilă intuiţie, a sugerat că sperma determină sexul embrionar prin capacitatea sa nativă de a impune masculinizarea unui proces care, altminteri, tinde să evolueze spre feminizare. Rolul genitorului feminin era considerat pasiv, de a asigura climatul pentru dezvoltarea embrionară. Două mii de ani mai târziu, microscopia optică a permis descrierea spermatozoidului (Leuwenhoek, 1677) şi a foliculilor ovarieni (Andreas Vesalius, 1560 – prima descriere, apoi Reinier de Graaf, 1672), şi ulterior a procesului fertilizării (Newport, 1853). În secolul al XIX-lea, Mendel a definit sexul ca un caracter genetic, supus legilor transmiterii genetice, noţiune demonstrată câteva decenii mai târziu. În anul 1924, Painter a evidenţiat rolul genitorului masculin în determinarea sexului, prin conţinutul unei perechi inegale de cromozomi – X şi Y – în spermatocitele primare, care, în cursul primei diviziuni meiotice, formează gameţi diferiţi.

Reproducerea sexuată presupune contribuţia egală (haploidă) din partea fiecărui genitor al materialului genetic. Din cei 46 de cromozomi umani, 44 sunt autosomali şi 2 sunt cromozomi sexuali. Sexul feminin este homogametic cu 2 cromozomi X (46, XX); sexul masculin este heterogametic, cu 1 cromozom X şi unui Y (46; XY).

Trăsăturile caracteristice ale dimorfismului sexual sunt stabilite conform patternului cromozomal definit în momentul fertilizării; majoritatea acestor trăsături evoluează din precursori embrionari identici, bipotenţiali, prin diferenţierea sexuală la diferite niveluri ale organizării sexuale. Defecte la nivelul oricărei etape din procesul de determinare şi diferenţiere sexuală, din cauză genetică sau de mediu, influenţează profund fenotipul şi pot conduce la inversarea sexuală completă, diverse grade de ambiguitate sexuală, sau anomalii mai puţin exprimate ale funcţiilor sexuale, ce pot deveni manifeste chiar după atingerea maturităţii sexuale.

Cunoştinţele remarcabile acumulate în ultimele decenii au permis înţelegerea atât a procesului iniţial de determinare sexuală, cât şi a mecanismelor implicate în diferenţierea sexuală. Probabil nici un alt aspect al dezvoltării prenatale nu este mai bine înţeles şi cunoscut.

Determinarea şi diferenţierea sexuală normală. Sexualizarea organismului este un proces secvenţial, progresiv, desfăşurat în anumite etape ale ontogenezei, începând în perioada embriofetală şi fiind definitivat la pubertate.

Apariţia unui adult fertil cu caractere sexuale congruente şi orientare psiho-sexuală caracteristice este consecinţa derulării etapelor procesului de determinare şi diferenţiere sexuală – secvenţă care începe în momentul concepţiei, o dată cu stabilirea sexului genetic – masculin 46, XY sau feminin 46, XX.

Scanned with OKEN Scanner

Prezenţa sau absenţa cromozomului Y dictează evoluţia gonadei embrionare indiferente, ambipotente, către testicul, respectiv ovar – definirea sexului gonadal. Diferenţierea ulterioară a organelor genitale interne (OGI) şi a organelor genitale externe (OGE) urmează un model similar – prin evoluţia structurilor primordiale comune, indiferente cu tendinţă nativă către feminizare în absenţa mediului hormonal secretat de testiculul fetal, care impune un pattern masculin de diferenţiere. La naştere, OGE reprezintă baza pe care se stabileşte identitatea sexuală, sexul legal.

Gonadele, OGI şi OGE sunt definite drept caractere sexuale primare.

Definitivarea procesului de sexualizare are loc la pubertate, etapă în care hormonii testiculari sau ovarieni induc apariţia caracterelor sexuale secundare; morfologic şi funcţional, aparatul reproductiv atinge maturitatea sexuală necesară funcţiei de procreare, totodată fiind conturată definitiv şi identitatea psihosexuală.

Astfel, definirea unui individ ca bărbat sau femeie se face pe baza însumării tuturor parametrilor dimorfismului sexual:

– sexul genetic (feminin 46, XX, masculin 46, XY);
– sexul gonadal (ovar, testicul);
– sexul organelor genitale interne;
– sexul organelor genitale externe;
– pubertate – caracterele sexuale secundare;
– identificarea psihosexuală (sexul neurocomportamental).

În situaţiile clinice caracterizate prin tulburări ale diferenţierii sexuale, un diagnostic complet necesită evaluarea tuturor acestor parametri ai dimorfismului sexual – respectiv a fiecărui aspect al dezvoltării sexuale.

1. Sexul genetic

Sexul genetic este stabilit în momentul fecundaţiei prin unirea gameţilor – a unui ovul (23, X) cu un spermatozoid (23, X sau 23, Y), rezultând întregirea setului cromozomial (23 + 23 = 46 cromozomi). Spermatozoidul este elementul hotărâtor al determinării sexului, feminin sau masculin, după cum spermatozoidul fecundant este purtător de cromozom X sau Y.

Controlul genetic al diferenţierii sexuale este extrem de complex şi implică atât cromozomii sexuali X şi Y, cât şi cromozomii autosomali – care conţin gene reglatoare ale hormonilor gonadali, hipofizari, hipotalamici, ale acţiunii hormonilor sexosteroizi şi gametogenezei.

Pentru o dezvoltare sexuală normală sunt necesari cromozomi intacţi. Anomalii cromozomiale pot induce tulburări ale diferenţierii sexuale.

Anomaliile cromozomiale includ:

– modificări numerice (aneuploidii);
– variate modificări structurale.

• **Aneuploidii** pot fi:

– **monosomie** – pierderea unui cromozom sau invers – câştigul cromozomial adiţional – trisomie, polisomie – se produc în principal prin nondisjuncţia mitotică sau meiotică;

– **mozaicisme cromozomiale** – nondisjuncţia produsă după fertilizare, într-o fază precoce a diviziunilor mitotice, conduce la apariţia de linii celulare diferite cu aceeaşi origine genetică. Aceste mozaicisme sunt frecvent întâlnite la cromozomii sexuali şi sunt diagnosticate pe baza analizei cariotipului;

Parametru	Factori determinanţi		Originea		Identificat prin
	Dezvoltare feminină	Dezvoltare masculină	Feminin	Masculin	
Sexul genetic	Homogametic XX	Heterogametic XY	Cromozomii sexuali ai celulelor germinale parentale		Analiză cariotip
Sexul gonadal	Ovocite	gena SRY	Gonada embrionară indiferentă		Examen
		(TDF)	Ovar	Testicul	histologic
Sexul OGI	Tendinţă nativă, intrinsecă de feminizare	Testosteron, hormon antimüllerian (AMH)	Ducte Müller	Ducte Wolff	Explorare pelviană, imagistic
Sexul OGE	Tendinţa nativă, intrinsecă de feminizare	Dihidrotestosteron	Tubercul genital, tuberculii labioscrotali, faldurile uretrale, sinusul urogenital		Examen clinic, inspecţie
Pubertate	Estradiol	Testosteron, Dihidrotestosteron	Activitatea hipotalamo-hipofizo-gonadală		Caractere sexuale secundare, pattern hormonal (dozări)
Identitatea psihosexuală	Factori psihosociali, hormonali	Factori psihosociali, hormonali	Apariţia organelor genitale, caractere sexuale secundare, factori de mediu, factori hormonali, factori genetici		Observaţie, Identificarea individuală drept femeie sau bărbat

Parametrii dimorfismului sexual.

– **himerism** – situaţie mult mai rară – implică dubla fertilizare a unui ovul binucleat sau fuziunea a doi zigoţi cu formarea unui embrion cu două linii celulare diferite cu origini diferite (ex. hermafroditismul adevărat, 46, XY/46, XX).

• **Anomalii structurale** pot conduce la modificări fenotipice prin următoarele mecanisme:

– deleţii cromozomiale – pierderea unei porţiuni din cromozom, la nivelul braţului scurt (p) sau lung (q) (ex. 46, X, del (X) (p21) – desemnează deleţia la nivelul braţului scurt al cromozomului X distal banda Xp21);

– translocaţii – transferul materialului genetic de pe un cromozom pe altul;

– duplicaţii – de obicei pe porţiuni limitate ale unui cromozom;

– cromozomii inelari – se produc prin fragmentarea ambelor braţe şi fuzionarea capetelor cu pierderea fragmentelor acentromerice (ex. 46, X, r (X));

– izocromozomi – rezultă prin pierderea în întregime a unui braţ şi replicarea celui restant, cu formarea unui cromozom cu două braţe identice; izocromozomul implicând braţul lung al cromozomului X (46, Xi(Xq) este cea mai frecventă anomalie structurală asociată cu disgenezia gonadală;

– cromozomi dicentrici – au două centromere, fiind uneori întâlniţi în mozaicisme 45, X/46, XY cu disgenezii gonadale.

Frecvenţa anomaliilor cromozomiale în momentul concepţiei este estimată între 10–50%, marea majoritate a acestor anomalii fiind finalizate printr-un avort spontan precoce – în primele săptămâni de sarcină. Aproximativ 50% din avorturile spontane precoce sunt asociate cu anomalii cromozomiale embrionare. Dintre acestea, 20% sunt reprezentate de monosomia X (45, X0).

Incidenţa scăzută a nou-născuţilor cu cariotip 45, X0 – 1 la 10 000 este în contrast marcant cu frecvenţa crescută a monosomiei X în avorturile spontane precoce, demonstrând letalitatea embrionară in utero a acestei anomalii cromozomiale. Peste 99% din embrionii cu monosomie X sunt avortaţi spontan. Surprinzător, această anomalie cromozomială – monosomia X (45, X0) cunoscută sub denumirea de sindrom Turner forma clasică, este asociată frecvent cu vârsta maternă tânără.

Global, incidenţa anomaliilor implicând cromozomii sexuali este apreciată ca fiind de aproximativ 17 la 1 000 de concepţii; majoritatea acestora conduc la avort spontan.

Este interesant faptul că spermatozoizii cu cromozom X depăşesc numeric spermatozoizii cu cromozom Y, în mod normal raportul fiind de 54 : 46, sugerând pierderea selectivă a acestora din urmă în timpul gametogenezei.

Aproximativ 25% din femeile tinere cu amenoree primară şi 4% din cele cu amenoree secundară prezintă anomalii ale cariotipului (uzual, 45, X0 şi variante cu mozaicism).

Similar, la circa 10 % din bărbaţii cu azoospermie este întâlnită o modificare a cariotipului. 10% din femeile cu istoric de avorturi spontane recurente prezintă anomalii cromozomiale – de obicei translocaţii de cromozomi autosomali, mozaicisme de cromozom X.

2. Cromozomii sexuali

Cromozomul Y. Cromozomul Y este cel mai specializat cromozom uman, fiind implicat aproape exclusiv în controlul determinării şi diferenţierii sexuale şi al fertilităţii. Acest cromozom conţine gene cheie care determină testiculogeneza şi spermatogeneza. Analizat prin metode citogenetice, cromozomul Y conţine:

– o porţiune eucromatică – include braţul scurt (p) şi porţiunea proximală a braţului lung (q);

– o porţiune heterocromatică (quinacrin – pozitivă) – cuprinde restul braţului lung şi regiunea centromerică în interfază; prin fixare cu quinacrină, această porţiune heterocromatică apare ca un corpuscul fluorescent – este cromatina Y, adiacentă membranei nucleare, fiind un marker al prezenţei cromozomului Y la bărbatul normal. Totuşi, cromatina Y este absentă la 0,05% din bărbaţii normali, ceea ce îndeamnă la o analiză citogenetică competentă în evaluarea diagnostică de determinare a sexului.

Zona heterocromatică a cromozomului Y este genetic inactivă, nu conţine gene funcţionale.

Capătul distal al braţului scurt al cromozomului Y este reprezentat de regiunea pseudoautosomală care corespunde unei regiuni analoge de pe braţul scurt al cromozomului X, cu care se recombină în timpul meiozei (schimbul de material

Scanned with OKEN Scanner

genetic). Singurele gene funcţionale din regiunea pseudoautosomală a cromozomului Y, identificate până în prezent, sunt: gena MIC 2 care codifică un antigen de suprafaţă celulară implicat probabil în adezivitatea limfocitelor T şi gena receptorului GM-CSF (factorul de stimulare a coloniilor granulocit-macrofag).

Braţul scurt al cromozomului Y conţine imediat adiacent zonei pseudoautosomale o genă critică pentru diferenţierea sexuală masculină – gena SRY (sex determining region of cromozome Y) identificată în trecut drept TDF (testis determining factor).

Gena SRY identificată pe harta cromozomului Y şi clonată de Sinclair şi colab. în 1990, este o genă unică „single copy" – exprimată numai la nivel testicular, în creasta genitală în momentul dezvoltării testiculului embrionar şi formării cordoanelor testiculare. Gena SRY este capabilă de a induce inversarea sexuală completă. Deleţii sau mutaţii la nivelul genei SRY rezultă în fenotip feminin cu genotip XY, iar translocaţia sa pe cromozomul X în timpul meiozei conduce la fenotip masculin cu genotip XX.

Gena SRY (sau TDF) este factorul determinant al dezvoltării testiculare. Produsul transcripţiei genei SRY este o proteină de 80 aminoacizi cu structură comună cu o familie de factori de transcripţie denumită HMG (high mobility group) care conţine domenii de legare a ADN şi care la nivelul unor gene ţintă critice reglează transcripţia acestora, promovând testiculogeneza. De exemplu, s-a demonstrat supresarea regiunii promotor a genei pentru P450 acromatază prin legarea acestui factor de transcripţie HMG codificat de gena SRY. Altă genă ţintă candidată pentru reglarea de către SRY este gena hormonului antimüllerian (AMH).

Astfel, gena SRY controlează activ morfogeneza testiculară din gonada embrionară indiferentă prin reglarea specifică secvenţială a anumitor gene ţintă, indiferent de numărul de cromozomi X prezenţi (fig. 32).

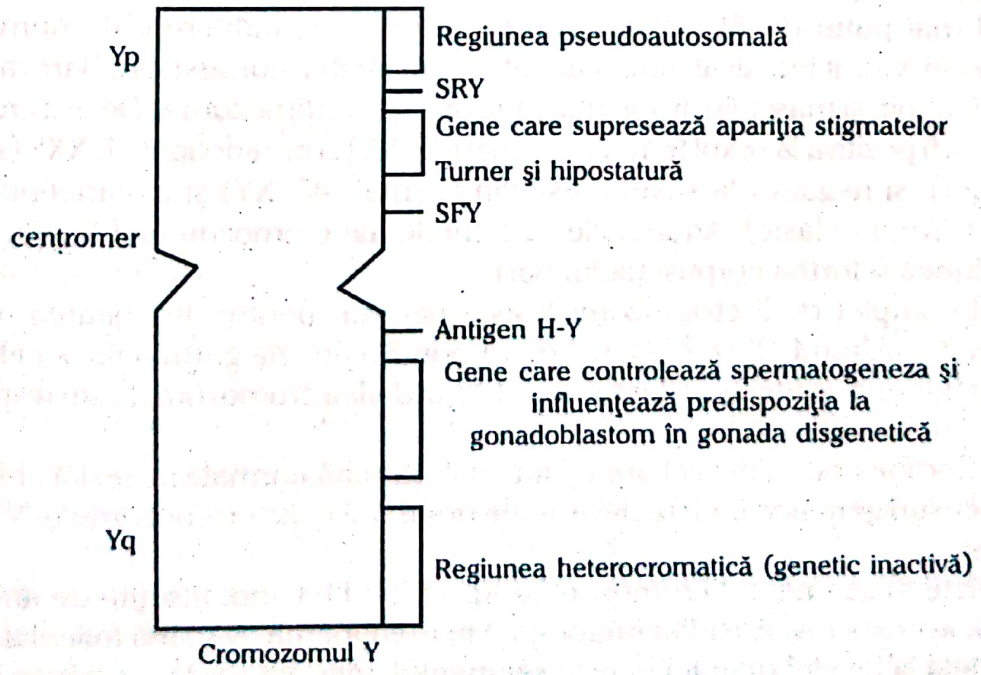


Fig. 32. Reprezentarea schematică a cromozomului Y.

Scanned with OKEN Scanner

Alte gene pe cromozomul Y:

– braţul scurt (Yp) conţine gene care supresează (previn) apariţia stigmatelor somatice ale sindromului Turner şi hipostatura;

– braţul lung (Yq) prezintă un grup de gene implicate în controlul spermatogenezei şi influenţarea predispoziţiei la gonadoblastom în gonadele disgenetice;

– gena pentru antigenul H-Y: antigen de histocompatibilitate, considerat în trecut a avea un rol în diferenţierea testiculară, actualmente infirmat, dar cu un posibil rol în spermatogeneză;

– gena ZFY (zinc finger Y) care modifică un factor de transcripţie ADN, dar nespecific pentru cromozomul Y (fiind identificată şi pe cromozomul X), şi cu un posibil rol în migrarea celulelor germinale în gonada embrionară.

Cromozomul X. Cromozomul X este un cromozom mare ce conţin aproximativ 5% din totalul ADN în setul haploid cromozomial (22 + X). Spre deosebire de cromozomul Y, este implicat în funcţia numeroaselor sisteme ale organismului, harta cromozomială cuprinzând peste 200 de locusuri genetice. Acestea includ şi gene esenţiale pentru diferenţierea sexuală, atât la bărbat, cât şi la femeie.

Întrucât sexul feminin 46, XX obţine dublul numărului de gene nepereche faţă de sexul masculin se produce fenomenul numit „dosage compensation" – respectiv inactivarea unuia dintre cei 2 cromozomi X, astfel încât expresia fenotipică a genelor X – linkate este echivalentă la bărbat şi femeie. Acest fenomen are loc precoce la sexul feminin, rapid după concepţie, în stadiul embrionar de câteva sute de celule.

Identificarea cromozomului X inactiv se poate efectua în timpul diviziunii celulare, în prezenţa [^{3}H] timidinei, prin replicarea sa tardivă şi asincronă în interfază, fiind vizualizat drept cromatina sexuală X sau corpusculul Barr. Acesta este un corpuscul plan-convex de aproximativ 1 μm, pe suprafaţa internă a membranei nucleare, prezent pe frotiuri din mucoasa bucală în 20% din celule şi în 1-15% din nucleii PMN circulante (aspect de „drum-stick").

Numărul corpusculilor cromatinieni Barr în orice celulă nucleată diploidă este cu unul mai puţin decât numărul de cromozomi X; indiferent de numărul de cromozomi X sunt inactivaţi toţi, mai puţin unul. Astfel, corpusculul Barr va apărea la sexul feminin şi masculin având mai mult decât un cromozom X. De ex.: cromatina sexuală va fi pozitivă la sexul feminin normal (46, XX) şi în cariotipul 47, XXY (sindrom Klinefelter), şi negativă la sexul masculin normal (46, XY) şi în cariotipul 45, X0 (sindrom Turner clasic). Anomaliile structurale ale cromozomului X influenţează dimensiunea şi forma corpusculului Barr.

Setul complet de 2 cromozomi X este necesar pentru dezvoltarea ovariană normală. Monosomia X se caracterizează printr-o atrezie germinală accelerată în viaţa intrauterină, evidenţiind faptul că cel de-al doilea cromozom X este responsabil de menţinerea ovariană.

Este demonstrat că dezvoltarea şi funcţia ovariană normală necesită obligatoriu două locusuri genetice intacte pe ambele braţe p şi q ale cromozomului X.

Astfel:

– deleţii în segmentul cromozomial Xp 11.2 – 11.4 sunt însoţite de amenoree primară, această regiune fiind importantă în menţinerea ovariană foliculară;

– deleţii la nivelul braţului lung în segmentul critic Xq 13–27 au variate expresii fenotipice: disgenezie ovariană, amenoree, infertilitate, subliniind importanţa acestei

Scanned with OKEN Scanner

regiuni în diferenţierea şi funcţia ovariană normală.

Deleţiile în zona distală a braţului lung (q) sunt urmate, de obicei, de amenoree secundară, în timp ce deleţiile în apropierea centromerului de amenoree primară.

Gena receptorului androgenic este localizată Xq 11–12 pe braţul lung, în apropierea centromerului, fiind esenţială pentru diferenţierea sexuală masculină şi dezvoltarea caracterelor sexuale secundare.

Deleţii la nivelul genelor Xq 11–22 sunt asociate cu exprimarea stigmatelor sindromului Klinefelter. Aceste date indică rolul critic al cromozomului X în funcţia reproductivă masculină.

Alte gene pe cromozomul X – defectele acestora conduc la apariţia de variate afecţiuni la sexul masculin şi la femei cu monosomie X (afecţiuni X-linkate) – de ex.: hemofilia A (fc. VIII), hemofilia B (fc. IX), deficitul de glucozo–6–fosfat-dehidrogenază (G–6 PD). Deleţii în zona distală a braţului scurt Xp 22 sunt implicate în apariţia hipostaturii, ihtiozei X-linkate, a sindromului Kallmann, a retardului mintal (fig. 33).

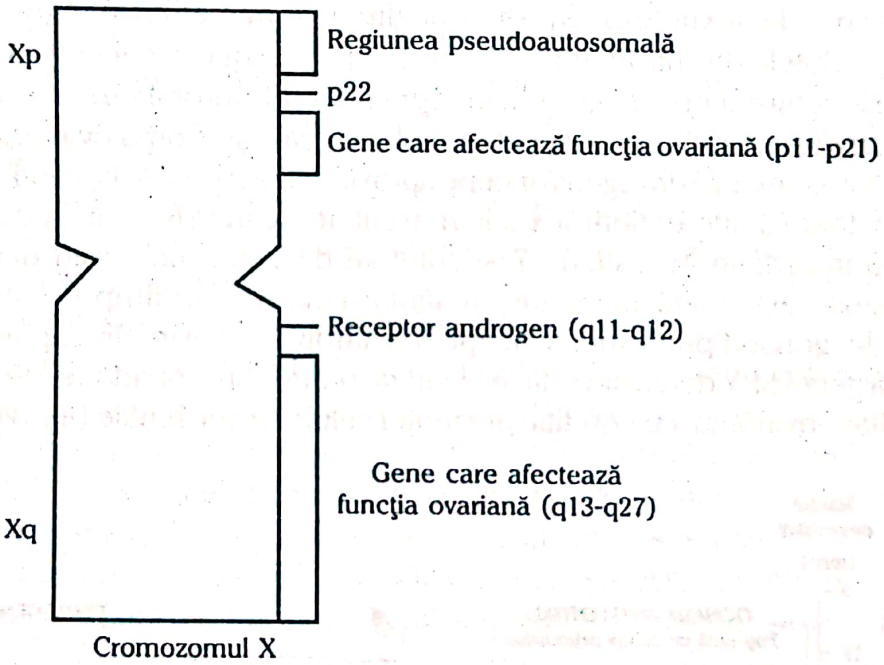


Fig. 33. Reprezentarea schematică a cromozomului X.

3. Sexul gonadal

Gonada embrionară primordială, indiferentă şi bipotenţială, se formează aproximativ în ziua 7–10 a vieţii intrauterine din mezenchimul porţiunii medioventrale a crestei urogenitale, din proliferări ale epiteliului celomic mezodermal şi elemente ale mezonefrosului, într-o zonă adiacentă rinichiului şi glandei adrenale primitive. Aproximativ până în ziua 42 (sau embrionul de 12 mm) gonada primitivă este identică la ambele sexe şi se poate diferenţia atât în testicul, cât şi în ovar.

Gonada nediferenţiată, primitivă, conţine, de asemenea, celulele germinale primordiale – celule mari, sferice, care au migrat din regiunea dorsocaudală a endodermului sacului vitelin, sediu unde aceste celule apar localizate aproximativ în săptămâna a 4-a a vieţii embrionare. De la acest nivel, celulele germinale primordiale

migrează în săptămâna a 5-a prin mişcări ameboide de-a lungul intestinului prin mezenterul dorsal şi invadează gonada aproximativ în zilele 35–42, fiind încorporate în cordoane sexuale primare şi suferind proliferări rapide.

Se estimează că numărul celulelor germinale primordiale care migrează în embrionul uman este de aproximativ 700–1 300, iar în săptămâna a 8-a a embriogenezei numărul acestora este de circa 600 000, care se vor diferenţia ulterior în ovogonii sau spermatogonii.

Absenţa celulelor germinative primordiale este incompatibilă cu diferenţierea ovariană, dar nu influenţează morfogeneza testiculară.

Relaţia strânsă ontogenetică şi anatomică dintre celulele gonadale şi adrenale în acest stadiu precoce este notabilă, explicând prezenţa frecventă a insulelor de celule adrenale în hilul ovarului sau testiculului matur.

Mezonefrosul din gonada primitivă contribuie la formarea de cordoane celulare dense, care vor da naştere la rete testis şi o parte din epididim, la sexul masculin, şi la rete ovarii – la sexul feminin. Din epiteliul celomic al crestei gonadale se vor diferenţia celulele de suport Sertoli (în testicul) şi respectiv celulele granuloase (în ovar). Mezenchimul crestei gonadale reprezintă primordiul din care se vor forma celulele Leydig testiculare şi respectiv celulele tecale şi stroma ovariană.

Dezvoltarea sexuală divergentă începe aproximativ în ziua 42–45, când, sub acţiunea genei reglatoare a diferenţierii sexuale masculine – gena SRY – are loc diferenţierea gonadei primordiale în testicul. Testiculul se dezvoltă mai rapid decât ovarul – morfogeneza testiculară începând în săptămâna 6–7, în timp ce organogeneza ovariană din gonada primordială începe mai tardiv – aproximativ săptămâna 11–12. În absenţa genei SRY determinantă testiculară, primordiul gonadal are tendinţa nativă de dezvoltare ovariană, cu condiţia prezenţei celulelor germinale (fig. 34).

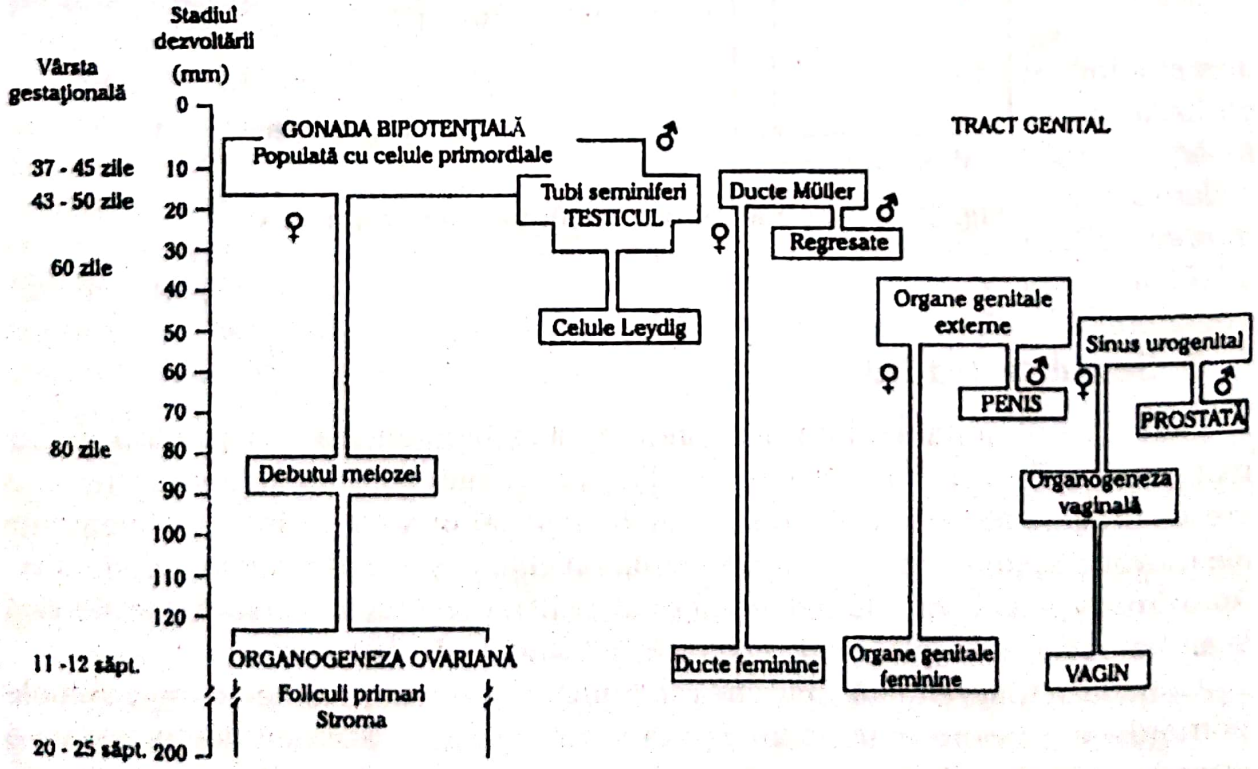


Fig. 34. Secvenţa diferenţierii sexuale la fătul uman (după Grumbach şi Conte).

- **Diferenţierea testiculară (testiculogeneza)**

Formarea testiculară are loc prin procese de diferenţiere succesive, dependente de gena SRY, a celulelor Sertoli, a cordoanelor seminifere (tubi seminiferi) şi înglobarea celulelor germinale în tubi seminiferi, a celulelor Leydig, a ductelor eferente şi a rete testis.

Cel mai precoce semn al diferenţierii gonadale masculine este apariţia unui număr mare de celule Sertoli, urmată de organizarea tubilor seminiferi primitivi care conţin celule Sertoli şi celule germinale primordiale – progenitori ai spermatogoniilor. Aceste celule, odată încorporate în tubii seminiferi primitivi, suferă o serie de diviziuni mitotice – în stadiul de spermatogonii primitive, după care îşi opresc proliferarea, intrând într-o lungă perioadă de inactivitate (de-a lungul copilăriei), urmată de continuarea maturaţiei prepubertar (prin creşterea activităţii mitotice). Spre deosebire de sexul feminin, meioza celulelor germinale masculine are loc abia la pubertate.

Funcţiile celulelor Sertoli în testiculul fetal constau în:

– secreţia hormonului anti-müllerian (AMH) denumit şi substanţa inhibitoare mülleriană (MIS) – o glicoproteină cu acţiune paracrină, de inducere a regresiei ductelor Müller prin apoptoză;

– secreţia de inhibină şi de *androgen-binding protein* (ABP) – proteina de legare a testosteronului care conţine concentraţii locale crescute intratesticulare de testosteron;

– nutriţia celulelor germinale;

– posibil – implicarea în prevenirea meiozei spermatogoniilor.

Celulele Leydig apar în interstiţiile dintre cordoanele testiculare, la 8 săptămâni fiind echipate cu receptori membranari pentru hCG şi LH; biosinteza testosteronului de către celulele Leydig începe aproximativ în săptămâna a 9-a. Secreţia testosteronului de către celulele Leydig ale testiculului fetal reprezintă reglatorul cheie al diferenţierii masculine a organelor genitale interne şi externe.

În săptămâna a 14-a, celulele Leydig alcătuiesc peste 50% din volumul testicular, numărul lor începând să scadă după sfârşitul lunii a IV-a. Concentraţia testosteronului fetal seric se corelează cu activitatea biosintetică şi numărul celulelor Leydig, atingând un vârf către săptămâna a 16-a (valori comparabile cu cele adulte – 200–600 ng/dl), urmând o scădere între săptămânile 16–20 la aproximativ 100 ng/dl. Apariţia, creşterea şi declinul celulelor Leydig urmează patternul modificărilor nivelului hCG, indicând stimularea secreţiei de testosteron de către hCG produs de sinciţiotrofoblast în perioada critică a diferenţierii sexuale masculine. Hormonii gonadotropi hipofizari sunt esenţiali pentru continuarea creşterii şi funcţiei testiculare după perioada iniţială a diferenţierii sexuale.

Dezvoltarea histologică a testiculelor este completă către sfârşitul lunii a 3-a gestaţionale: coborârea testiculelor din cavitatea abdominală în scrot este un eveniment mai tardiv, finalizat în săptămânile 34–35. Desantul testicular este dependent de factori mecanici (presiunea intraabdominală) şi hormonali – LH, hCG şi testosteronul fetal, fiind implicat de asemenea hormonul antimüllerian (AMH).

Genele şi organogeneza testiculară. În afara genei SRY (TDF) care determină diferenţierea gonadei bipotenţiale în testicul şi, implicit, diferenţierea sexuală masculină, au fost identificate şi alte gene autosomale şi cromozomul X implicate în

Scanned with OKEN Scanner

testiculogeneză, gene studiate intensiv în ultimii ani în contextul tulburărilor de diferenţiere sexuală.

Gena WT1 (*Wilmstumor supressor gene*) localizată pe cromozomul 11p13 deţine un rol important în dezvoltarea precoce urogenitală, fiind exprimată în gonada primordială şi rinichi, înaintea acţiunii sex-determinante a genei SRY. Mutaţii sau deleţii ale genei WT 1 pot determina disgenezie gonadală XY, persistenţa ductelor Müller, feminizarea organelor genitale externe şi tumoră Wilms (asociere cunoscută sub denumirea de sindrom Denys-Drash).

O altă genă exprimată în creasta urogenitală înaintea diferenţierii gonadale şi, ulterior, în testicul, dar nu şi în ovar, este gena SF 1 (*steroidogenetic factor 1*), codificată pe cromozomul 9q33. SF 1 este un receptor nuclear orfan fără ligand cunoscut, care reglează expresia enzimelor citocrom P 450 implicate în steroidogeneză, receptorul ACTH şi subunitatea alfa a hormonilor glicoproteici hipofizari. În ciuda rolului potenţial al SF1 în patogeneza umană, studiile privind mutaţii ale genei SF1 au fost efectuate numai pe animale (rozătoare), la care distrugerea genei SF 1 a rezultat în absenţa dezvoltării adrenale şi gonadale.

Mutaţii ale genei SOX 9 – genă SRY-like pot cauza disgenezie gonadală XY şi displazie scheletală campomelică. Această genă este localizată pe cromozomul 17q 24.3-q 25.1, fiind capabilă de inversarea sexuală completă. Gena SOX 9 este exprimată în timpul dezvoltării testiculare. Femei cu 46, XX şi mutaţii ale genei SOX 9 au dezvoltarea ovariană normală.

Indivizi 46, XY cu duplicaţia regiunii Xq21 pe braţul scurt al cromozomului X prezintă gonade disgenetice şi inversarea sexuală completă (de la masculin la feminin). Acest locus genetic activ pe cromozomul X a fost denumit DSS (*dosage-sensitive sex reversal*); prezenţa a două copii active ale DSS produce tulburarea diferenţierii testiculare, în ciuda unei gene SRY normale. Locusul DSS conţine şi gura DAX 1 care codifică un membru al superfamiliei receptorilor hormonali nucleari, implicată în hipoplazia adrenală congenitală şi hipogonadismul hipogonadotrop. Indivizi 46, XY cu deleţii ale locusului DSS prezintă dezvoltare sexuală masculină normală.

Alte gene postulate în organogeneza testiculară sunt localizate pe cromozomii 9p24 şi 10q26.1, ale căror mutaţii se pot asocia cu disgenezie gonadală şi ambiguitate sexuală.

- **Diferenţierea ovariană (ovarogeneza)**

Spre deosebire de dezvoltarea testiculară care este independentă de prezenţa celulelor germinale, diferenţierea ovariană este definită în termenii maturaţiei celulelor germinale. O altă diferenţă semnificativă constă în faptul că ovarul fetal nu deţine nici un rol în diferenţierea tractului genital feminin. În absenţa genelor determinante ale diferenţierii testiculare (absenţa genei SRY – a cromozomului Y), primordiul gonadal va urma cursul inerent de evoluţie către ovar.

Proliferarea epiteliului celomic şi a celulelor germinale continuă, acestea cresc progresiv şi devin ovogonii. La 7–9 săptămâni de viaţă embrionară, insule de ovogonii care suferă diviziuni mitotice sunt dispersate de-a lungul parenchimului ovarian. În săptămânile 11–12 (embrionul este de 80 mm), mult mai tardiv decât la diferenţierea

Scanned with OKEN Scanner

testiculară, celulele germinale intră în profaza meiozei care caracterizează tranziţia de la ovogonii la ovocite primare şi marchează debutul diferenţierii ovariene.

Prima diviziune meiotică a ovocitelor este blocată în stadiul de diploten şi va fi reluată şi completată în momentul ovulaţiei – deci în viaţa adultă. Durata de viaţă crescută a ovocitelor poate explica, prin îmbătrânirea lor, prevalenţa crescută a unor anomalii cromozomiale asociate cu vârsta maternă avansată.

Aproximativ în săptămâna 13 ovocitele primare sunt înconjurate de un strat de celule foliculare, formând foliculii ovarieni primordiali, către săptămâna 17 majoritatea ovocitelor fiind încorporate în foliculi primordiali. Formarea foliculilor primordiali atinge un maximum în timpul săptămânilor 20–25 – perioadă în care nivelul plasmatic fetal al FSH atinge valori maximale, iar gonada capătă caracteristicile morfologice ale unui ovar matur. Ultimele ovogonii intră în procesul de diviziuni meiotice la 7 luni gestaţionale.

După săptămâna 25 se pot întâlni şi foliculi secundari, şi chiar câţiva foliculi antrali; ovarul la termen conţine în principal foliculi primordiali şi primari, precum şi câţiva foliculi mai maturi şi atretici.

Ovarul fetal secretă cantităţi minime de hormoni steroizi, care au o contribuţie nesemnificativă la concentraţia serică de estrogeni circulanţi – de origine aproape exclusiv placentară.

Cel mai remarcabil fenomen al dezvoltării ovariene în a doua jumătate a vieţii intrauterine şi continuat postnatal este declinul populaţiei de celule germinative printr-un proces de atrezie.

Numărul maximal atins prin proliferarea ovogoniilor este de 6–7 milioane în ambele ovare la jumătatea sarcinii (luna a 5-a). Ovocitele degenerează ulterior în diferite stadii ale meiozei, astfel încât din populaţia maximală de celule germinale, la termen ovarul mai conţine un număr de 2 milioane de foliculi primordiali. Numărul acestora continuă să scadă postnatal şi numai aproximativ 300 000–400 000 supravieţuiesc până la menarhă, din care câteva sute vor ajunge să ovuleze în perioada reproductivă feminină.

Prezervarea foliculilor viabili necesită ovocite echipate cu doi cromozomi X. Menţinerea foliculară este reglată în a doua jumătate a vieţii gestaţionale de către FSH (v. fig. 41).

4. Sexul organelor genitale interne

Diferenţierea ductelor genitale. Ductele mezonefrotice – denumite şi ductele Wolff (după descrierea lor de către Kaspar Wolff, 1759) sunt identice la embrionul de 4 săptămâni şi reprezintă primordiul ductelor genitale interne masculine şi suportul pentru metanefros (primordiul renal).

Ductele paramezonefrotice – Müller (după Johanes Müller, 1830) apar la aproximativ 6 săptămâni gestaţionale, lateral de ductele mezonefrotice, alungindu-se caudal şi fuzionând pe linia mediană: aceste ducte reprezintă primordiul organelor genitale interne feminine.

Embrionul de 7 săptămâni este echipat cu ambele tipuri de ducte derivate din mezonefros, şi care coexistă până aproximativ în săptămâna a 8-a. Începând cu a treia lună un singur tip de sistem ductal (Wolff sau Müller) îşi va completa diferenţierea, alături de involuţia simultană a structurilor opuse.

Scanned with OKEN Scanner

Diferenţierea ductelor genitale masculine este un proces activ, direcţionat de secreţiile hormonale ale testiculului fetal, în timp ce dezvoltarea organelor genitale interne feminine nu necesită prezenţa şi funcţionalitatea ovariană, fiind un eveniment pasiv. Ductele genitale posedă tendinţa nativă, intrinsecă de evoluţie către feminizare. În absenţa cromozomului Y şi a testiculului funcţional, ductele Müller se vor dezvolta, iar ductele Wolff – prin absenţa testosteronului – vor involua.

Dezvoltarea organelor genitale interne feminine. La sexul feminin, ductele mezonefrotice Wolff degenerează relativ rapid, cu excepţia unor reminiscenţe identificate ulterior drept epoophoron, paraoophoron şi ductul Gartner. Ductele paramezonefrotice Müller se vor diferenţia în trompele uterine, iar din porţiunea fuzionată median vor rezulta uterul şi treimea superioară a vaginului. Diferenţierea morfologică a organelor genitale interne feminine este completă către săptămâna 14–15.

Ductele Müller nu se vor diferenţia în absenţa ductelor mezonefrotice; formarea acestora înaintea apariţiei ductelor Müller este condiţia obligatorie pentru dezvoltarea ductelor genitale feminine. Astfel se explică şi asocierea frecventă dintre aplazia renală şi agenezia trompelor uterine, a uterului şi a vaginului.

Dezvoltarea organelor genitale masculine. Dezvoltarea ductelor genitale masculine implică două procese distincte:

– regresia ductelor paramezonefrotice (Müller);

– diferenţierea ductelor mezonefrotice (Wolff).

Ambele sunt procese active, mediate de secreţia hormonală a testiculului fetal:

– hormonul antimüllerian (AMH) sau substanţa inhibitorie mülleriană (MIS) produs de celulele Sertoli;

– testosteronul produs de celulele Leydig.

Hormonul antimüllerian (AMH). Regresia ductelor paramezonefrotice Müller are loc în săptămâna a 8-a prin acţiunea locală, paracrină a AMH secretat de celulele Sertoli ale testiculului ipsilateral. Acest hormon AMH induce evoluţia ductelor Müller, determinând apoptoza celulară (moartea celulară programată), proces derulat înaintea secreţiei testiculare de testosteron şi a stimulării dezvoltării ductelor Wolff.

AMH este o glicoproteină dimerică formată din două subunităţi identice legate prin punţi disulfidice, având o greutate moleculară de 140 kD. Prezintă asemănare structurală marcată cu TGFβ şi lanţul beta al inhibinei. Gena pentru AMH este localizată pe cromozomul 19.

Regresia ductelor Müller se produce deci ca răspuns la acţiunea paracrină a AMH testicular şi nu este un proces androgen-dependent. În hermafroditismul adevărat cu testicul pe o parte şi ovar pe cealaltă parte, involuţia müllerianăă este numai pe partea testiculară. Derivatele ductelor Müller sunt absente în sindroame caracterizate prin rezistenţă la androgeni. Expunerea precoce intrauterină a fătului feminin la androgeni – ex. în hiperplazia adrenală congenitală – nu poate împiedica dezvoltarea normală de trompe şi uter.

Întrucât AMH este detectabil în serul bărbaţilor adulţi (secretat deci prostatal), acest hormon poate fi considerat un marker al prezenţei de ţesut testicular în anomaliile cu intersexualitate.

Testosteronul. Stabilizarea şi diferenţierea ductelor mezonefrotice în epididim, vas deferent şi vezicule seminale sunt dependente de concentraţii crescute locale

ale testosteronului produs de testiculul ipsilateral. Testosteronul îşi exercită acest efect printr-o acţiune locală, paracrină, difuzând din testiculul adiacent.

La pacienţii cu diferenţierea testiculară asimetrică, dezvoltarea ductală pe fiecare parte se corelează cu gradul diferenţierii testiculare pe partea respectivă. Pacienţii cu defecte enzimatice în biosinteza testosteronului sau anomalii ale receptorului androgenic prezintă structuri rudimentare ale ductelor mezonefrotice.

Datorită acţiunii paracrine a testosteronului fetal asupra diferenţierii OGI masculine se explică absenţa dezvoltării ductelor Wolff la femei cu hiperplazie adrenală congenitală şi nivele crescute ale hormonilor androgeni (fig. 35).

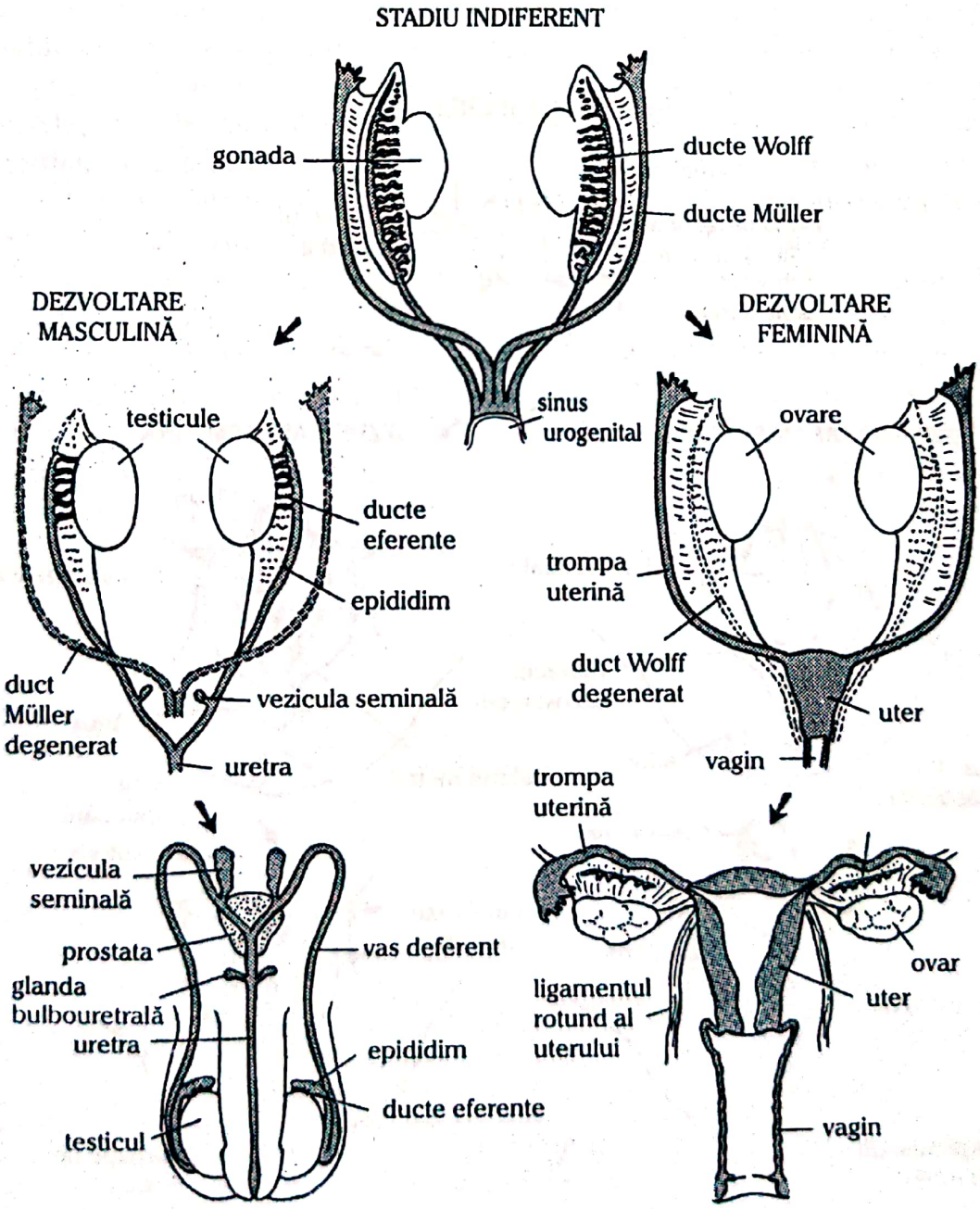


Fig. 35. Dezvoltarea organelor genitale interne, masculine şi feminine (după Simpson şi Rebar).

- **Sexul organelor genitale externe**

Diferenţierea sinusului urogenital şi a organelor genitale externe. În primele 2 luni ale dezvoltării prenatale, organele genitale externe sunt identice la ambele sexe. Primordiile acestor organe genitale externe constau în:

– tubercul genital pe linia mediană – alcătuit din corp cavernos şi gland;

– tuberculi labioscrotali de o parte şi de alta a faldurilor uretrale („labioscrotal swellings");

– faldurile uretrale;

– sinusul urogenital în care se deschid ductele genitale şi uretra (fig. 36).

Feminizarea organelor genitale externe. La embrionul de 50 mm se pot distinge deja structurile OGE şi dimorfismul sexual al acestora devine evident la cele două sexe. Către săptămânile 12–14 organele genitale externe feminine sunt diferenţiate.

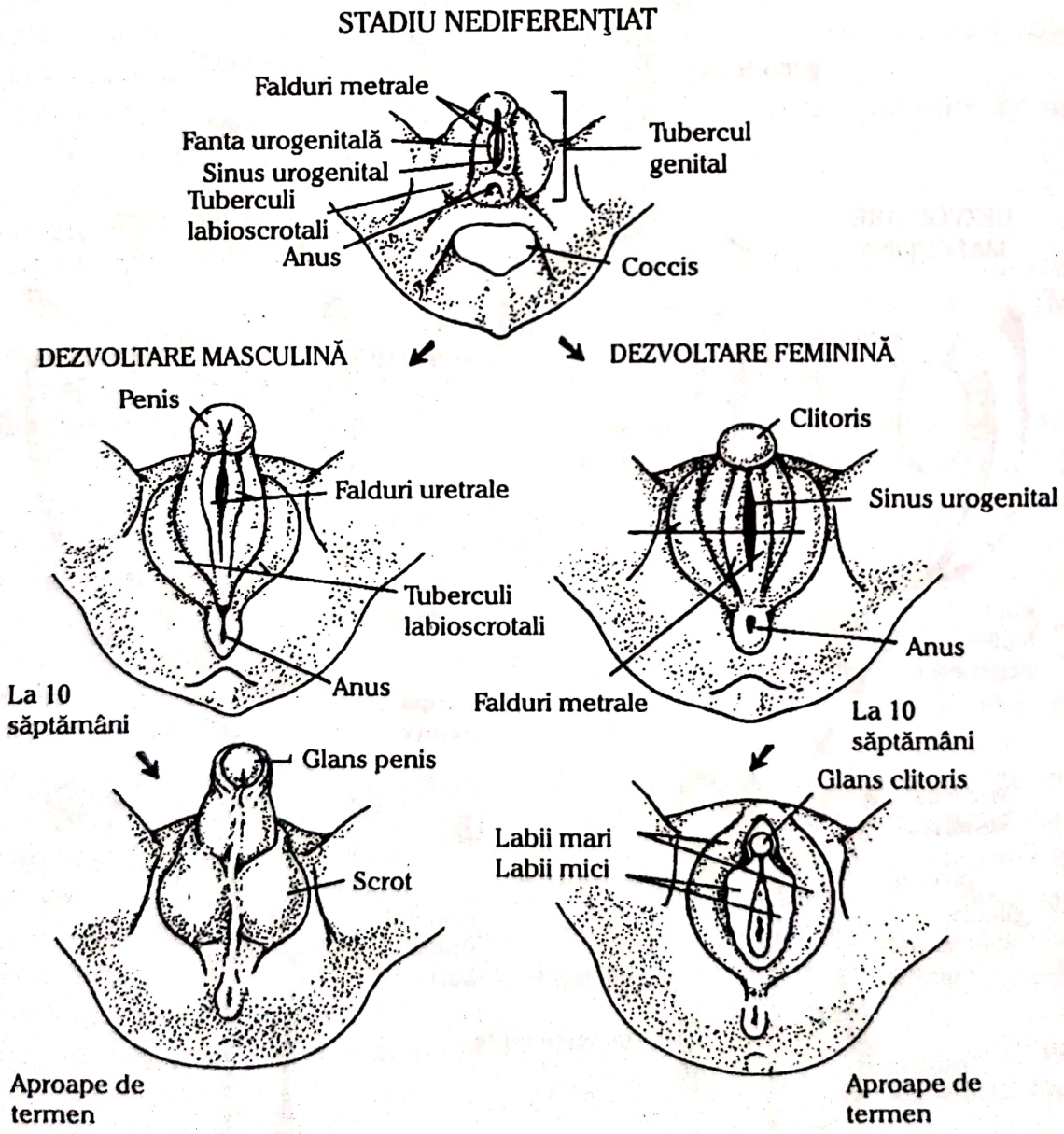


Fig. 36. Dezvoltarea organelor genitale externe, masculine şi feminine (după Simpson şi Rebar).

Scanned with OKEN Scanner

La sexul feminin tuberculul genital rămâne mic şi orientat ventral, formând clitorisul. Tuberculii labioscrotali nu fuzionează median la sexul feminin, şi formează labiile mari. Similar, faldurile uretrale rămân nefuzionate şi dau naştere labiilor mici. Sinusul urogenital este divizat prin creşterea unui sept vezicovaginal care împinge orificiul vaginal posterior, acesta dobândind astfel un orificiu de deschidere separat de cel uretral. Din aceste structuri se vor dezvolta cele două treimi inferioare ale vaginului, glandele Bartholin şi Skene. Deci, pentru diferenţierea normală a vaginului sunt necesare contactul şi interacţiunea porţiunii fuzionate median a ductelor Müller cu sinusul urogenital.

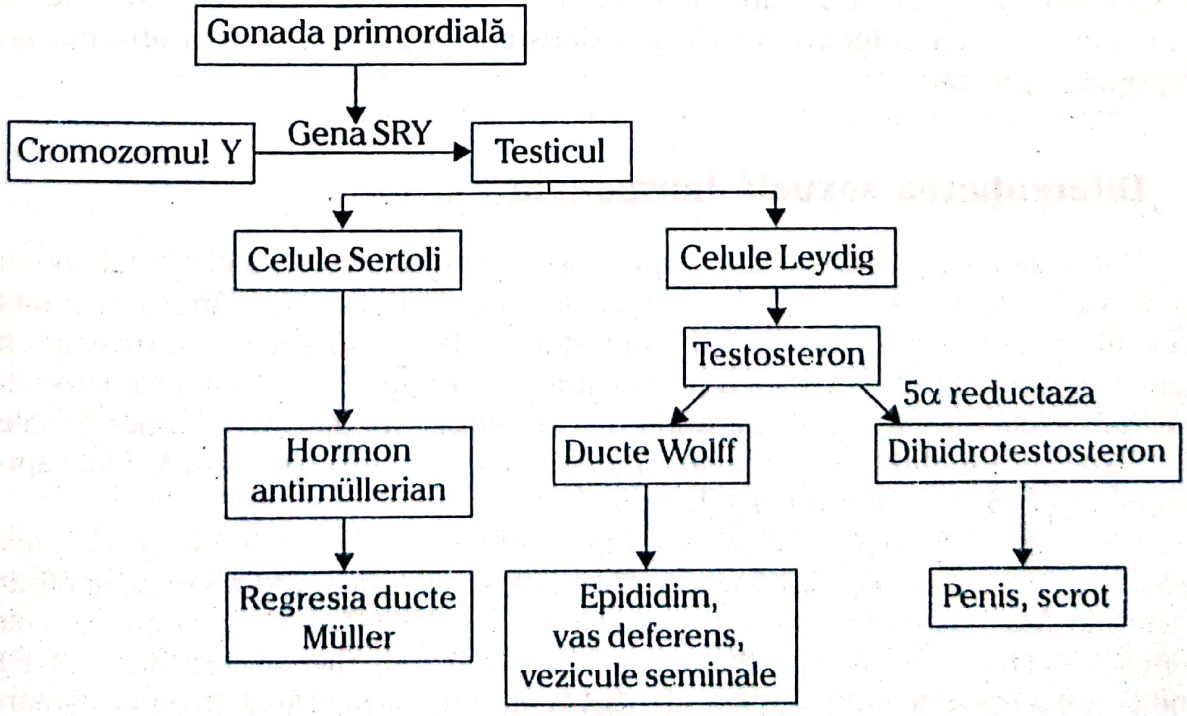
Dezvoltarea OGE feminină se supune aceluiaşi principiu de diferenţiere pasivă, prin tendinţa intrinsecă, nativă de evoluţie spre feminizare, în absenţa unei intervenţii active virilizante prin hormonii androgeni testiculari.

După săptămâna a 12-a, când vaginul s-a separat din sinusul urogenital, fuzionarea faldurilor uretrale şi a tuberculilor labioscrotali nu se mai poate produce, chiar în prezenţa unui stimul androgenic intens. Totuşi, stimularea androgenă poate produce hipertrofie clitoridiană în orice moment al vieţii intrauterine sau postnatal.

Expunerea prenatală a fătului feminin la dietilstilbestrol poate determina, acţionând în primele 18 săptămâni de viaţă intrauterină, adenoză vaginală şi metaplazie scuamoasă, cu predispoziţie la transformarea malignă.

Stimularea androgenică in utero a fătului feminin din surse materne sau fetale produce masculinizarea OGE de diferite grade – hipertrofie clitoridiană, fuzionare pe linia mediană, până la apariţia unor structuri tipic masculine (penis, scrot).

Masculinizarea organelor genitale externe. Inducerea diferenţierii masculine a OGE şi a sinusului urogenital este datorată acţiunii hormonului androgen dihidrotestosteron (DHT) – metabolitul 5 α redus al testosteronului. Testosteronul este astfel prohormonul care ajunge pe cale sangvină la aceste ţesuturi ţintă – bogate în enzima 5 α-reductază, care converteşte testosteronul în DHT.



Diferenţierea sexuală masculină.

Scanned with OKEN Scanner

Testosteronul şi DHT se leagă de acelaşi receptor nuclear, acesta din urmă cu o afinitate de 10 ori mai mare.

Diferenţierea masculină a organelor genitale externe şi a sinusului urogenital începe în săptămâna a 9-a şi este completată în săptămâna a 14-a, fiind realizată numai dacă stimulul androgen (DHT) este activ în această perioadă critică a dezvoltării embriofetale.

Sub acţiunea DHT, tuberculul genital va forma corpii cavernoşi penieni şi glandul penisului. Tuberculii labioscrotali fuzionează median şi formează scrotul, iar faldurile uretrale, fuzionând de asemenea pe linia mediană, dau naştere la corpul spongios penian şi uretra peniană. Sinusul urogenital sub acţiunea DHT va forma prostata şi glandele bulbouretrale Cowper.

În a 2-a jumătate a sarcinii lungimea peniană îşi continuă creşterea, cu o rată de 3-4 ori mai mare decât cea clitoridiană.

Spre deosebire de masculinizarea OGI în care hormonul androgen activ este testosteronul, care îşi exercită efectul local – acţiune paracrină – masculinizarea OGE şi a sinusului urogenital necesită acţiunea DHT prin efectul sistemic (acţiune endocrină) al testosteronului convertit local la nivel tisular în DHT. Ductele genitale interne nu posedă acţiunea enzimatică 5 α-reductază.

Astfel, testosteronul şi DHT au roluri diferite:

– complexul testosteron-receptor modulează secreţia LH de către unitatea hipotalamo-hipofizară şi determină evoluţia şi stabilizarea ductelor Wolff;

– complexul DHT-receptor acţionează prin promovarea virilizării sinusului urogenital şi a OGE fetale, iar la pubertate induce maturaţia acestor structuri.

Un defect în oricare dintre aceste etape esenţiale ale acţiunii androgenilor în fătul masculin produce tulburări ale diferenţierii sexuale masculine.

Fuzionarea incompletă a tuberculilor labioscrotali şi a faldurilor uretrale la fătul masculin este cauzată de secreţia androgenă testiculară inadecvată sau de lipsa responsivităţii tisulare la acţiunea androgenilor. Deficitul de 5 α reductază conduce la masculinizarea defectivă a OGE şi a sinusului urogenital, inclusiv absenţa sau hipoplazia prostatei.

Diferenţierea sexuală hormonală

Diferenţierea sexuală este concomitentă cu ontogenia sistemului hipotalamo-hipofizo-gonadal începând din viaţa fetală, de-a lungul pubertăţii, până la maturaţia sexuală completă şi achiziţia funcţiei reproductive. Pubertatea nu este un eveniment izolat, ci etapa finală şi critică a modificărilor maturaţiei, cu apariţia caracterelor sexuale secundare şi a fertilităţii, printr-un complex de modificări neurohormonale.

Sistemul hipotalamo-hipofizar funcţionează din perioada fetală, fiind apoi supresat la copil şi reactivat la pubertate.

Hipofiza fetală începe să producă în cantităţi semnificative FSH şi LH după săptămâna a 9-a: concentraţia serică maximală a hormonilor gonadotropi hipofizari este atinsă la mijlocul vârstei gestaţionale, cu valori ale FSH mai mari la fătul feminin decât la cel masculin. Aceste diferenţe sunt explicate prin mecanismul de feedback negativ exercitat de androgenii testiculari la nivel hipofizar. După 28 de săptămâni nivelul gonadotropilor hipofizari scade la ambele sexe, fenomen care reflectă

Scanned with OKEN Scanner

Derivatele masculine	Structura primordială	Derivate feminine
Testicul	Gonadă	Ovar
Tubi seminiferi Celule Sertoli	Epiteliu celomic	Foliculi ovarieni
Celule Leydig	Celule mezenchimale	Celule tecale
Rete testis	Elemente mezonefrice	Rete ovarii
Spermatogonii	Celule germinale primordiale	Ovogonii
Epididim Vas deferens Vezicule seminale	Ducte mezonefrotice Wolff	Epoophoron Paroophoron Ducte Gartner
Apendix testicular (Hidatida)	Ducte paramezonefrotice Müller	Trompe uterine Uter Treimea superioară vagin
Penis Corpora cavernosa Glans penis	Tubercul genital	Clitoris Corpora cavernosa Glans clitoris
Scrot Epiderma ventrală a penisului	Tuberculi labioscrotali	Labii mari
Corp spongios penis Uretra peniană	Falduri uretrale	Labii mici
Prostată Utricul prostatic Vezica urinară Uretra prostatică Glande bulbouretrale (Cowper)	Sinus urogenital	Porţiunea inferioară (2/3) vagin Himen Vezica urinară Uretra Glande Bartholin, Skene

Derivatele structurilor urogenitale embrionare – comparaţie între masculin şi feminin.

probabil maturaţia mecanismelor de feed-back negativ mediate de hormonii estrogeni placentari.

Secreţia FSH şi LH hipofizar este reglată de GnRH hipotalamic, a cărui creştere din săptămânile 11–14 este corelată cu creşterea secreţiei hormonilor gonadotropi. La mijlocul sarcinii, hipotalamusul fetal prezintă eliberare pulsatilă a GnRH.

La termen, axa hipotalamo-hipofizo-gonadală este complet maturată structural şi funcţional. Valorile circulante ale sexosteroizilor placentari sunt extrem de ridicate în sexul nou-născutului. Surprinzător, singurul efect vizibil al acestor hormoni este mărirea ocazională a glandei mamare, iar la fetiţe uneori un grad de hiperplazie endometrială. După eliminarea din circulaţie a hormonilor placentari, în a 2-a săptămână postnatal, are loc un fenomen remarcabil ce poate fi interpretat ca un aparent debut al pubertăţii. Scăpată de sub influenţa inhibitorie a estrogenilor placentari, hipofiza prezintă un frust episod pulsatil de secreţie a hormonilor gonadotropi, sub acţiunea stimulatorie a GnRH hipotalamic.

Scanned with OKEN Scanner

La sexul feminin, această activare a axei hipofizogonadale determină o creştere a FSH şi LH care continuă până în luna 3–4, şi se menţine la aceste valori crescute până la vârsta de 3–4 ani, când vor scădea la nivelul prepubertate. Expresia clinică a acestui eveniment este creşterea mamară tranzitorie la fetiţele de 1–2 ani, cunoscută sub denumirea de telarha prematură benignă.

Declinul secreţiei hipofizare gonadotrope la ambele sexe reflectă maturaţia mecanismului central de inhibiţie a secreţiei pulsatile de GnRH hipotalamic.

- **Diferenţierea psihosexuală**

Comportamentul sexual dimorfic uman implică mai multe elemente:

– identitatea sexuală – autoidentificarea ca bărbat sau femeie – este un fenomen conturat în primii ani postnatal, uzual până la 18–30 luni, determinat de educaţie, de influenţe sociale şi de mediu;

– rolul sexual presupune asumarea comportamentului sexual specific fiecărui sex – manifestările externe, vestimentaţie, ţinută etc. – determinat de educaţie, de tipul de identificare sexuală, dar influenţat şi de factorii hormonali;

– orientarea sexuală – responsivitatea erotică la un sex sau altul, alegerea partenerului erotic – determinată de tipul de identitate sexuală, modelul educaţional, dar şi de factori genetici şi hormonali, şi care poate fi heterosexuală, homosexuală sau bisexuală;

– diferenţe cognitive – există abilităţi cognitive şi afective diferite în cadrul dimorfismului sexual.

De mulţi ani persistă controversa cu privire la rolul potenţial al expunerii prenatale la androgeni în organizarea acestor elemente postnatale ale diferenţierii psihosexuale. La o extremă se situează conceptul conform căruia fiecare copil este neutru psihosexual la naştere, iar identitatea sa psihosexuală este imprimată în primii ani de viaţă prin influenţe sociale, educaţionale, în concordanţă cu sexul fenotipic stabilit la naştere. Acest principiu este demonstrat în cadrul afecţiunilor cu intersexualitate, la care, în urma corecţiei chirurgicale, uneori a educaţiei lipsite de ambiguitate şi a tratamentului hormonal instituit la vârsta pubertăţii, identitatea psihosexuală este în concordanţă cu sexul atribuit. Pe de altă parte, dacă la pubertate se dezvoltă caractere sexuale secundare neconcordante în absenţa unui diagnostic precoce şi tratament chirurgical şi hormonal, individul poate manifesta dubii în ceea ce priveşte identitatea sexuală.

La celălalt pol este conceptul conform căruia comportamentul postnatal este programat prin acţiunea hormonilor sexosteroizi într-o perioadă critică a diferenţierii neuronale hipotalamice, pe baza existenţei unor nuclei manifestând dimorfism sexual la nivelul ariei preoptice hipotalamice. Astfel, este pusă sub semnul întrebării ipoteza implementării ireversibile a identităţii psihosexuale în primii ani de viaţă, şi în acelaşi timp se subliniază efectul steroizilor gonadali la pubertate asupra comportamentului sexual.

Un punct de vedere rezonabil ar fi acela că expunerea prenatală la androgeni ar juca un rol în diferenţierea psihosexuală şi în comportamentul sexual dimorf, dar cu siguranţă nu este determinanta esenţială. Succesul diferenţierii sexuale neurocomportamentale depinde primar de atribuirea sexului la naştere şi evoluţia în continuare în concordanţă cu acesta, a interacţiunilor educaţionale, familiale şi sociale neambigue în timpul copilăriei, cu o derulare în parametrii normali a pubertăţii. În viaţa

Scanned with OKEN Scanner

adultă, hormonii sexuali continuă să interacţioneze cu factorii psihologici şi socioculturali pentru a menţine patternul dimorfismului.

5. Anomalii ale diferenţierii sexuale – clasificare

A. Tulburări ale diferenţierii gonadale şi anomalii ale cromozomilor sexuali

A.1. Disgenezia tubilor seminiferi – Sindrom Klinefelter (47, XXY) şi variante

A.2. Disgenezie gonadală – Sindrom Turner (45, XO) şi variante

A.3. Forme complete şi incomplete de disgenezie gonadală XX şi XY

A.4. Hermafroditism adevărat

B. Tulburări ale diferenţierii sexuale genitale

B1. Pseudohermafroditism feminin (virilizare la sexul feminin)

a. Hiperplazie adrenală congenitală virilizantă
- Deficit de 21-hidroxilază (CyP 21)
- Deficit de 11-β hidroxilază (CyP 11 β1)
- Deficit de 3β hidroxisteroid dehidrogenază (3 β HSD)

b. Deficit de aromatază placentară (CyP 19)

c. Exces de androgeni, progestative sintetice din circulaţia maternă

d. Forme teratogene (non-androgen-induse) asociate cu malformaţii ale tractului intestinal şi urinar

B2. Pseudohermafroditism masculin (virilizare neadecvată la sexul masculin)

1. Defecte structurale, funcţionale ale activităţii testiculare

a. Agenezia testiculară (anorhita congenitală, sindromul „vanishing testis", sindromul regresiei testiculare)

b. Agenezia /hipoplazia celulelor Leydig – lipsa răspuns la hCG şi LH (defect al receptorului pentru hCG /LH)

c. Defecte enzimatice în biosinteza testosteronului:
- Deficite enzimatice în biosinteza hormonilor corticosteroizi şi a testosteronului :
  - Deficit P 450 SCC (hiperplazia congenitală adrenală lipoidă)
  - Deficit 3β hidroxisteroid dehidrogenază (3β HSD)
  - Deficit 17α hidroxilază /17,20 liază (CyP 17)
- Deficite enzimatice care afectează primar biosinteza testiculară de testosteron:
  - Deficit 17,20 liază (CyP 17)
  - Deficit 17β hidroxisteroid dehidrogenază (17β-HSD)

d. Pseudohermafroditism masculin disgenetic
- Disgenezie gonadală XY
- Mozaicisme cromozomiale (XO /XY)
- Anomalii structurale ale cromozomului Y
- Sindrom Denys-Drash (mutaţie gena WT 1)
- Displazia campomelică (mutaţie gena SOX 9)
- Sindromul de regresie testiculară

2. Defecte ale acţiunii hormonilor androgeni în ţesuturile ţintă

a. Rezistenţa ţesuturilor la hormoni androgeni
- Sindromul rezistenţei complete la androgeni (Sindromul testiculului feminizant)
- Sindromul rezistenţei incomplete la androgeni şi variante (Sindromul Reifenstein)

Scanned with OKEN Scanner

b. Defecte în metabolismul periferic al testosteronului
– Deficit de 5α-reductază tip 2 (hipospadias pseudovaginal perineo-scrotal)

3. Defecte în sinteza, secreţia, răspunsul la hormonul antimüllerian:
– Sindromul persistenţei ductelor Müller (ducte genitale feminine la sexul masculin; herniae uteri inguinale)

4. Ingestia maternă de estrogeni şi progesteron

5. Forme neclasificate, multifactoriale:
– Hipospadias izolat
– Micropenis
– Criptorhidism

C. Tulburări ale diferenţierii ductale
– La sexul feminin: anomalii ale dezvoltării ductelor Müller

A. Tulburări ale diferenţierii gonadale şi anomalii ale cromozomilor sexuali

• *Disgenezia tubilor seminiferi – Sindromul Klinefelter şi variante*

Sindromul disgeneziei tubilor seminiferi testiculari – cauză frecventă de hipogonadism primar şi infertilitate masculină – a fost descris de Klinefelter în anul 1942 printr-o asociere de trăsături ce devin manifeste uzual la pubertate: ginecomastie, testicule mici şi dure, azoospermie, grade variate de deficit androgenic (disfuncţia celulelor Leydig) cu habitus eunucoid, şi excreţie urinară crescută de gonadotropine. Studiile genetice ulterioare au evidenţiat prezenţa a doi cromozomi X şi a unui cromozom Y la aceşti pacienţi.

Cariotipul 47, XXY este definitoriu pentru forma clasică a sindromului Klinefelter, existând şi forme variante ale acestui sindrom, caracterizate prin cariotip diferit, dar cu manifestări clinice asemănătoare.

Diferenţierea testiculară şi absenţa diferenţierii ovariene la indivizi cu cariotip 47, XXY indică faptul că un singur cromozom Y şi expresia genei SRY sunt suficiente pentru organogeneza testiculară şi diferenţierea sexuală masculină, în prezenţa a mai multor cromozomi X (chiar şi a patru cromozomi X).

Incidenţa sindromului Klinefelter este de aproximativ 1 la 1000 de nou-născuţi masculini.

Anomalia genetică rezultă prin nondisjuncţia cromozomilor sexuali în timpul primei sau celei de-a doua diviziuni meiotice a gametogenezei; în 65% din cazuri nondisjuncţia este de origine maternă, în 35% din cazuri fiind de origine paternă. Mult mai rar, mecanismul implicat este nondisjuncţia mitotică la zigot, după fertilizare.

Un factor important în constituirea cariotipului 47, XXY este vârsta maternă avansată care predispune la nondisjuncţia maternă în procesul de gametogeneză – consecinţă a stadiului prelungit de diploten în care rămân ovocitele primare (suspendate în profaza primei diviziuni meiotice de la naştere până la ovulaţie).

Pacienţii cu sindrom Klinefelter clasic se caracterizează prin cromatină sexuală pozitivă (corpuscul Barr prezent).

În copilărie, pacienţii cu sindrom Klinefelter pot prezenta o circumferinţă a craniului mai redusă, o incidenţă uşor mai crescută a anomaliilor congenitale (în

special clinodactilie), tulburări de comportament, un scor QI verbal subnormal, coordonare neuromusculară redusă.

Singurele elemente sugestive pentru diagnosticul prepubertar de sindrom Klinefelter sunt hiperstaturalitatea cu membre inferioare disproporţionat de lungi şi volumul testicular mai redus, uneori asociat şi cu micropenis. Dimensiunile testiculare reduse prepubertar se datorează scăderii progresive a numărului de spermatogonii şi a diametrelor tubilor seminiferi. Se pare că în viaţa embrionară populaţia de celule germinale testiculare este cvasi-normală, dar numărul spermatogoniilor scade drastic imediat după naştere.

Prezenţa hiperstaturalităţii cu membre inferioare lungi înainte de pubertate sugerează că această trăsătură clinică nu este datorată deficitului androgenic şi a închiderii întârziate a cartilajelor de creştere. Însă postpubertar, deficitul androgenic accentuează modificarea în proporţionalitatea scheletală.

Postpubertar se conturează manifestările clasice ale sindromului Klinefelter: ginecomastia (la 90% din pacienţii cu forma clasică cariotip 47, XXY) – datorită creşterii raportului dintre estradiol şi testosteron plasmatic, habitus eunucoid, pilozitate facială şi corporală redusă, masă musculară scăzută, adipozitate cu topografie ginoidă, reducerea libidoului şi a potenţei – manifestări datorate patternului hormonal caracteristic – secreţia scăzută de testosteron. Testiculele sunt mici şi ferme totdeauna, < 3,5 cm lungime, iar spermatogeneza este absentă. Toţi pacienţii cu cariotip 47, XXY, prezintă azoospermie (fig. 37).

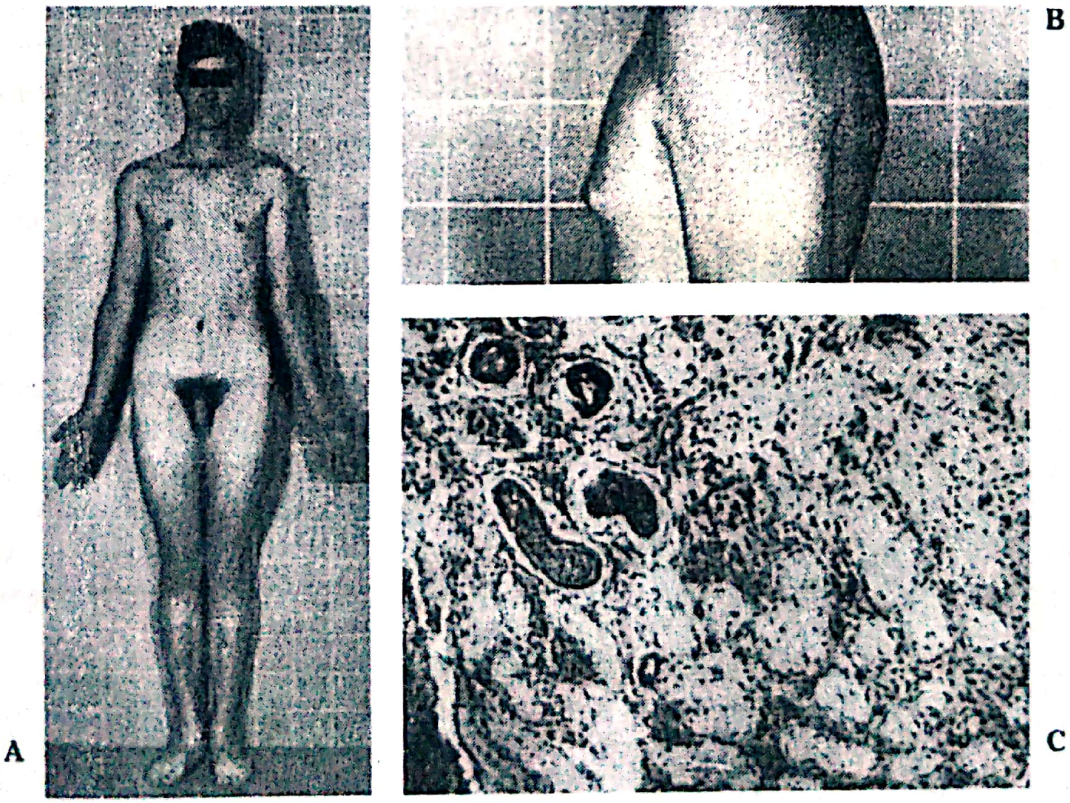


Fig. 37. Sindrom Klinefelter: **A** – aspectul fenotipic; **B** – ginecomastia; **C** – hialinizarea tubilor seminiferi (după Grumbach şi Conte).

Scanned with OKEN Scanner

Testosteronul plasmatic este crescut, iar hormonii gonadotropi sunt de asemenea crescuţi – reflectând insuficienţa testiculară primară.

La nivelul testiculului se produce hialinizarea progresivă şi fibroza tubilor seminiferi, agregarea pseudoadenomatoasă a celulelor Leydig (cu secreţie scăzută de estrogeni) – efecte datorate excesului de hormoni gonadotropi.

Pacienţii cu sindrom Klinefelter prezintă o prevalenţă crescută a unor afecţiuni precum: toleranţă inadecvată la glucoză şi diabet zaharat tip II, BPOC, vene varicoase. De asemenea, există o predispoziţie pentru variate neoplasme – carcinom mamar (incidenţă de 20 de ori mai mare decât la bărbaţii normali), leucemie limfocitară, limfom, tumori de celule germinale, precum şi pentru afecţiuni autoimune – în special tiroidite cronice.

Tratamentul sindromului Klinefelter se adresează hipogonadismului, gineco-mastiei şi problemelor psihosociale, şi constă în terapia androgenică substitutivă, corecţia chirurgicală a ginecomastiei şi suport educaţional şi psihologic.

Variante ale sindromului Klinefelter

Cea mai frecventă formă variantă a sindromului este reprezentată de cariotipul cu mozaicism cromozomial 46, XY /47, XXY în care prezenţa liniei celulare normale 46, XY poate modifica expresia clinică fenotipică a liniei celulare 47, XXY. Aceşti pacienţi prezintă un grad mai redus de hipogonadism, o incidenţă mai scăzută a ginecomastiei şi a patologiei testiculare (existând chiar arii focale de spermatogeneză).

Anomalii mai severe ale cromozomilor sexuali se regăsesc în cariotipul 48, XXYY, 48, XXXY, 49, XXXYY, 49, XXXXY ale formelor variante. Aceşti pacienţi prezintă trăsăturile tipice ale sindromului Klinefelter şi o serie de manifestări adiţionale – retard mental, malformaţii somatice.

Bărbatul cu cariotip XX („XX males")

Fenotipul masculin cu genotip 46, XX apare cu o frecvenţă de 1/20 000 nou-născuţi masculini şi este asemănător clinic şi endocrinologic cu sindromul Klinefelter clasic – cu cariotip 47, XXY, cu unele diferenţe: prezintă mai frecvent ambiguitate sexuală cu hipospadias, incidenţă mai mare a criptorhidismului, şi statură normală fără deficit intelectual. Histologia testiculară este similară cu cea din sindromul Klinefelter.

Mecanismul prin care se produce sindromul bărbatului cu cariotip 46, XX este în 90% din cazuri translocaţia genei SRY de pe cromozomul Y pe cromozomul X în timpul gametogenezei paterne. O astfel de translocaţie Y-X nu conduce întotdeauna la formarea gonadală testiculară; acest cariotip 46, XX format prin mecanismul translocaţiei Y-X poate fi responsabil şi de disgenezia gonadală cu fenotip feminin sau de apariţia hermafroditismului adevărat. Este interesant de observat că în timp ce doi cromozomi X sunt indispensabili pentru supravieţuirea celulelor germinale în ovar, în testicul aceşti 2 cromozomi X acţionează în detrimentul supravieţuirii spermatogoniilor.

• *Disgenezia gonadală – Sindromul Turner şi variante*

Disgenezia gonadală defineşte gonade fibroase („streak gonads") lipsite complet de populaţie germinală, localizate în poziţia ocupată normal de ovare. Cariotipul întâlnit în disgenezia gonadală variază de la 45, X0, 46, XX, 46, XY, la mozaicisme cromozomiale, sau anomalii structurale ale cromozomilor sexuali.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul Turner – disgenezia gonadală tipică 45, X0, şi variante

Sindromul Turner clasic este caracterizat prin cariotip 45, X0. Absenţa unui al 2-lea cromozom sexual – monosomia cromozomială X cu haploinsuficienţă – 45, X0 – este asociată cu câteva trăsături cardinale: disgenezie gonadală bilaterală, fenotip feminin, hipotrofie staturală, infantilism sexual şi un pattern caracteristic de modificări somatice (sindrom malformativ somatic). Aceste trăsături pot fi modificate prin prezenţa unui grad mai redus de deficit cromozomial sexual (cromozom sexual anormal), sau prin mozaicisme cromozomiale.

Cariotipul 45, X0 al sindromului Turner clasic rezultă în 75% din cazuri prin pierderea unui cromozom sexual patern, şi în 25% din cazuri prin pierderea unui cromozom X matern. Sindromul se caracterizează prin letalitate embrionară crescută. Incidenţa sa este de 1/10 000 nou-născuţi feminini.

Trăsăturile clinice tipice ale sindromului Turner clasic sunt adesea uşor de recunoscut prin prezenţa stigmatelor somatice. Extremitatea cefalică prezintă brahicefalie, un facies distinctiv, triangular – retrognatism mandibular (micrognaţie), cu palat în „boltă ogivală" şi „gură de peşte". Urechile sunt jos inserate. Poate prezenta falduri epicantale şi ptoză palpebrală. Gâtul este scurt cu „pterygium coli" (la circa 50%), cu inserţia joasă a pilozităţii nucale. Toracele este rectangular („în scut"), cu mameloane îndepărtate.

Tegumentele prezintă nevi pigmentari numeroşi. La nivelul extremităţilor apare adesea limfedem – datorat hipoplaziei sistemului limfatic. Anomaliile scheletale includ: cubitus valgus, scurtarea meta-carpienelor IV, deformări ale condililor tibial şi femural, vertebre cervicale, hipoplazie, cifoză, scolioză. Unghiile sunt frecvent hipoplazice. La adultul netratat apare osteoporoză sexoidoprivă severă (fig. 38).

Malformaţiile cardiovasculare (30–50%) întâlnite sunt – în ordinea frecvenţei – valvă aortă bicuspidă, coarctaţie de aortă, defect septal ventricular, stenoză aortică, anevrism de aortă. Ocazional poate apărea teleangiectazia intestinală.

Malformaţiile renale (40%) constau în: rinichi în potcoavă, rinichi ratat, aplazie renală unilaterală, duplicaţie ureterală, obstrucţii ureterale.

Strabismul este frecvent întâlnit, precum şi surditate progresivă.

În general, nu se constată tulburări ale funcţiei intelectuale, deşi se apreciază că pacienţii cu disgenezie gonadală 45, X0 prezintă o incidenţă mai crescută a retardării mentale decât populaţia generală.

Nou-născuţii cu sindrom Turner pot prezenta limfedem sever al extremităţilor, falduri tegumentare

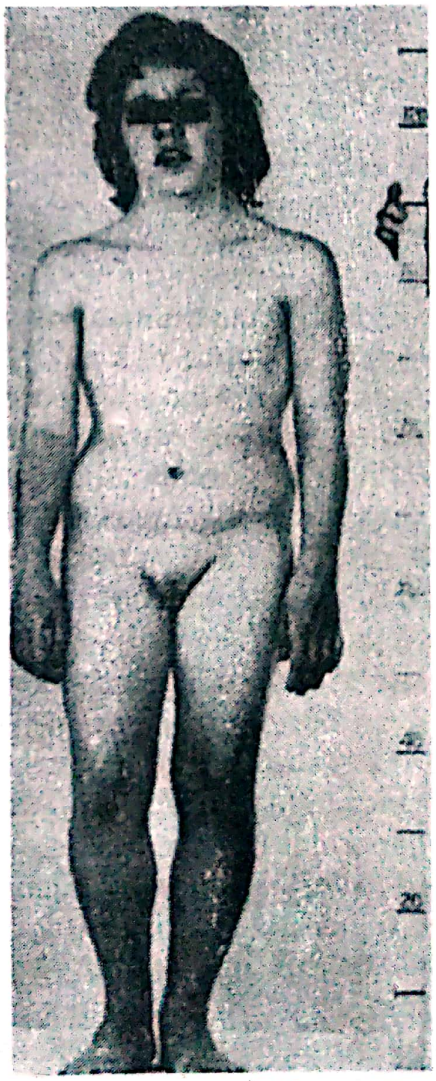


Fig. 38. Sindromul Turner – aspect fenotipic (după Grumbach şi Conte).

Scanned with OKEN Scanner

laxe, ascită şi revărsat pleural (sindromul Bonnerie – Ulrich) – atribuite hipoplaziei sistemului limfatic (fig. 39).

Fig. 39. Nou-născut cu sindrom Turner şi limfedem al extremităţilor (după Grumbach şi Conte).

Hipotrofia staturală este o trăsătură constantă a sindromului Turner clasic 45, X0, şi este evidentă încă din viaţa intrauterină (retardarea creşterii intrauterine). La naştere, greutatea şi lungimea sunt cu o deviaţie standard în minus faţă de valoarea pentru nou-născuţii normali.

Înălţimea medie adultă este de circa 145 cm (142–147 cm). În primii 3 ani de viaţă, viteza de creştere este în limite normale, apoi scade, astfel încât până la 9 ani se acumulează deja 80% din deficitul statural. Înălţimea finală este atinsă tardiv (> 20 ani). Datorită infantilismului sexual, nu există saltul de creştere pubertar, iar după vârsta de 11 ani maturaţia osoasă este întârziată. Raportul dintre înălţimea aşezat faţă de înălţimea în picioare este crescut, datorită unei retardări a creşterii în lungime a membrelor inferioare (fig. 40).

Hipostatura din sindromul Turner nu este atribuită unui deficit al hormonului de creştere (GH) sau al factorilor de creştere IGFI şi IGFII, ci se datorează anomaliilor genomice (absenţa, deleţia) de pe braţul scurt al cromozomului X. După vârsta de 8–10 ani joacă un rol şi scăderea secreţiei GH secundar lipsei stimulării fiziologice prin hormonii sexosteroizi.

Infantilismul sexual. Organele genitale interne şi externe sunt feminine, dar infantile, fără dezvoltarea pubertară, cu amenoree primară. Gonadele sunt reprezentate de 2 benzi fibroase, palide, localizate în mezosalpinge, alcătuite din stromă conjunctivă şi complet lipsite de foliculi. Gonada primordială embrionară se formează normal (ovar), fiind populată de celule germinale încorporate în foliculi primordiali. După luna a IV-a fetală are loc un proces de distrugere accelerată a

Scanned with OKEN Scanner

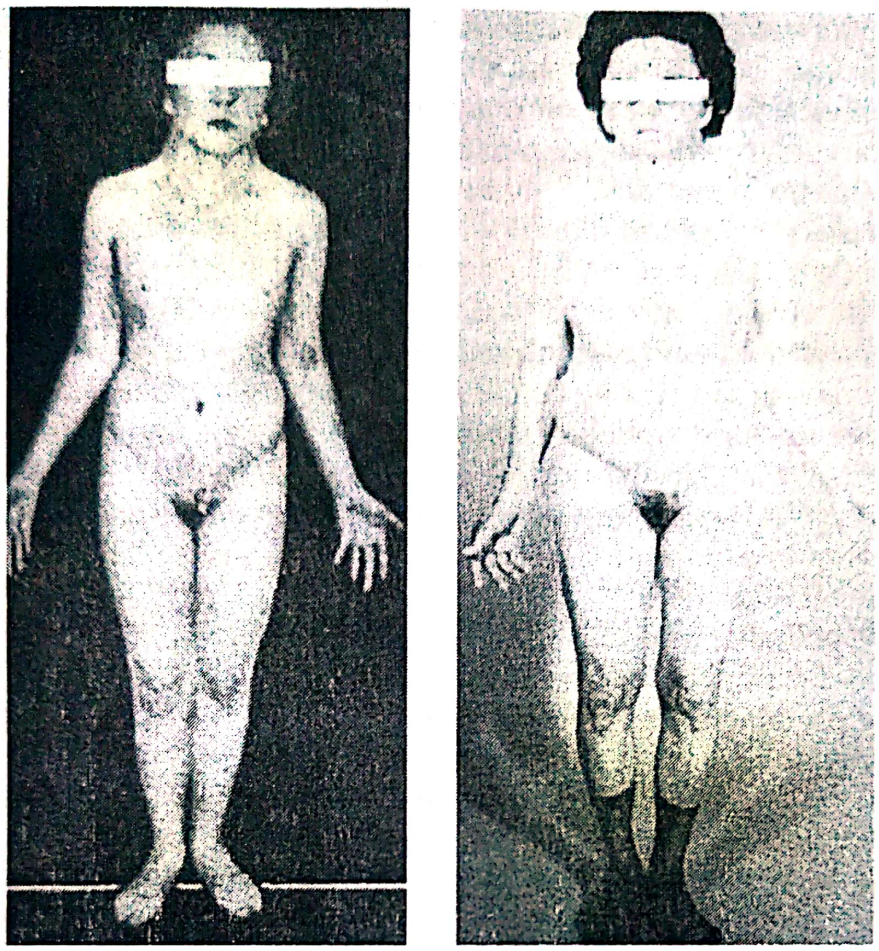


Fig. 40. Unul din cazurile originale raportate de Turner în anul 1938 (**A**). Acelaşi caz, 35 ani mai târziu (**B**) (după Simpson şi Rebar).

ovocitelor în momentul formării foliculilor primari, astfel încât la naştere numărul acestora este mult redus, iar până la pubertate dispar complet.

Anomalii asociate sindromului Turner. Incidenţa bolilor autoimune este crescută la pacienţii cu sindrom Turner – tiroidita cronică autoimună, boala Graves-Basedow, poliartrita reumatoidă, boli inflamatorii ale colonului. Hipertensiunea arterială datorată coarctaţiei de aortă sau anomaliilor renale apare la jumătate din adulţi. Intoleranţa la glucide şi diabetul zaharat pot apărea după vârsta de 10 ani. În copilărie se constată otite medii recidivante, cu surditate de conducere – datorită afectării oaselor urechii mijlocii.

Diagnosticul de sindrom Turner este suspicionat pe baza elementelor clinice – hipostaturalitate, stigmatele somatice caracteristice şi absenţa dezvoltării pubertare cu amenoree primară.

Certitudinea diagnostică este stabilită prin analiza cariotipului 45, X0. Determinarea cromatinei sexuale (corpusul Barr), care este negativă în sindromul Turner clasic, este o metodă rapidă, de screening, dar diagnosticul pozitiv, definitiv, este pus pe baza analizei cariotipului (45, X0).

În plasmă se evidenţiază valori crescute ale FSH – îndeosebi între 2–4 ani şi pubertar. Analize suplimentare sunt necesare pentru evaluarea prezenţei anomaliilor asociate (UIV sau ecografie renală, examen cardiologic, investigarea funcţiei tiroidiene, a toleranţei la glucoză etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul vizează creşterea staturală, corectarea anomaliilor somatice asociate şi inducerea maturaţiei sexuale. Administrarea de hormon de creştere biosintetic uman singur sau în asociere cu androgeni sintetici indosemici (oxandrolon, metandrolon) determină o accelerare a vitezei de creştere; prin tratamentul cu GH se poate obţine un spor al înălţimii finale de 5–10 cm, cu atât mai mare cu cât terapia este iniţiată mai precoce. Administrarea terapiei substitutive hormonale se iniţiază la 13–15 ani (la o vârstă osoasă > 11 ani) pentru a evita riscul închiderii precoce a cartilajelor de creştere, şi constă în 0,3 mg estrogeni conjugaţi sau 5 μmg etinil estradiol per oral; doza este crescută progresiv în următoarele 12–24 luni la 0,6–1,25 mg estrogeni conjugaţi sau 10 μmg etinil estradiol. Se obţine o accelerare a vitezei de creştere, precum şi dezvoltarea caracterelor sexuale secundare feminine. După 12–24 luni, când s-a realizat o creştere convenabilă a uterului, la tratamentul estrogenic (21 zile /lună) se asociază progestative (zilele 10–21). Tratamentul combinat estroprogestativ în administrare ciclică determină sângerările menstruale şi elimină riscul de cancer endometrial.

Tehnicile actuale de reproducere asistată – fertilizare in vitro şi transplantare embrionară – fac posibilă sarcina la pacientele cu sindrom Turner.

Variante ale sindromului disgeneziei gonadale (variante ale sindromului Turner – sindroame paraturneriene)

Variantele sindromului disgeneziei gonadale, cu expresie clinică heterogenă, rezultă din variate aspecte cariotipice – anomalii structurale ale cromozomilor sexuali, mozaicisme de cromozomi sexuali implicând o linie celulară 45, X0. Aceste variante clinice ale sindromului disgeneziei gonadale se pot împărţi în 2 categorii:

- cu cromatină sexuală X pozitivă;
- cu cromatină sexuală X negativă (absentă).

Cu această ocazie trebuie precizat că determinantele ovariene sunt localizate atât pe braţul scurt, cât şi pe braţul lung al cromozomului X, iar deleţii proximal de banda Xp 21 pe braţul scurt şi proximal de banda Xq 25 pe braţul lung determină apariţia disgeneziei gonadale („streak gonads") şi a infantilismului sexual. Braţul scurt al cromozomului X conţine locusuri a căror deleţie conduce la hipostatură şi sindromul malformativ somatic caracteristic (stigmatele sindromului Turner).

Variantele disgeneziei gonadale cu cromatină sexuală X pozitivă

Toate aceste forme prezintă 2 cromozomi X din care unul este inactivat, formând corpusculul Barr (cromatina sexuală), adesea anormal structural.

- Mozaicisme 45, X/46, XX, 45, X/47, XXX şi 45, X/46, XX/47, XXX

Mozaicismul cromozomial 45, X /46, XX este cel mai frecvent întâlnit în sindroamele disgeneziei gonadale cu cromatină X pozitivă, şi pe locul 2 ca frecvenţă după cariotipul 45, X0. Fenotipic, disgenezia gonadală prin mozaicism 45, X/46, XX prezintă un grad redus de anomalii somatice, uneori fără hipostaturalitate, pot avea cicluri menstruale normale şi chiar fertilitate, sau amenoree secundară.

- Izocromozom pentru braţul lung al cromozomului X (46, Xqi sau mozaicism 45, X/46, XXqi).

Indivizii prezentând această anomalie structurală cromozomială dezvoltă invariabil disgenezie gonadală („streak gonads"), cu hipostatură, infantilism sexual, dar în general stigmatele somatice sunt mai puţin severe decât în forma clasică 45, X0, iar incidenţa bolilor autoimune şi a intoleranţei la glucide este mai mare.

Scanned with OKEN Scanner

• *Cromozom X inelar (46, XXr sau mozaicism 45, X/46, XXr)*

Varianta disgeneziei gonadale prin cromozom X inelar este asociată cu hiposta-turalitate, stigmate turneriene somatice minore; aproximativ o treime dezvoltă menstre spontane şi caractere sexuale secundare.

• *Deleţii ale braţului scurt al cromozomului X (46, XXp-)*

În funcţie de nivelul deleţiei, expresia clinică este variabilă. Astfel, deleţii distal de Xp 21 nu modifică funcţia ovariană şi nu produc stigmate ale disgeneziei gonadale, cu excepţia hipostaturalităţii. Deleţii proximal de banda Xp 21 conduc la grade variate de disfuncţie gonadală – apariţia disgeneziei gonadale şi a modificărilor somatice alături de hipostatură.

• *Deleţii ale braţului lung al cromozomului X (46, XXq-)*. Indivizii cu deleţii Xq – prezintă statură cvasinormală şi manifestări somatice reduse ale disgeneziei gonadale, dar asociază amenoree primară şi infantilism sexual.

Variantele disgeneziei gonadale cu cromatină sexuală X negativă

Aceste variante ale disgeneziei gonadale se caracterizează prin prezenţa unei linii celulare purtătoare de cromozom Y (normal, sau cu anomalii structurale) – în general mozaicisme cromozomiale. Prezenţa unui cromozom Y va modifica fenotipul feminin al sindromului disgeneziei gonadale prin inducerea unui grad variabil de virilizare a tractului genital. Spectrul fenotipic variază în aceste cazuri de la masculin, la ambiguu, la feminin – similar celui din sindromul Turner clasic 45, X0.

Mozaicisme cromozomiale 45, X/46, XY, 45, X/47, XYY, 45, X/46, XY/47, XYY.

În aceste cazuri, fenotipul depinde de cantitatea de ţesut testicular prezent. Dacă nu are loc dezvoltarea testiculară, fenotipul este feminin. Hipostatura şi anomaliile somatice asociate sunt frecvente, dar cu grade variabile şi fără legătură cu gradul disgeneziei gonadale.

Termenul de disgenezie gonadală mixtă este aplicat cariotipului cu mozaicism cromozomial 45, X/46, XY care prezintă de obicei o gonadă fibroasă („streak gonad") şi un testicul disgenetic, sau testiculi disgenetici bilateral. Diferenţierea organelor genitale interne depinde de integritatea funcţională a gonadei ipsilaterale. În funcţie de virilizarea prenatală, organele genitale externe pot fi net masculine, ambigue sau feminine. Două treimi din cazurile raportate au fost desemnate de sex feminin.

La pubertate se poate produce virilizarea sau, din contră, infantilismul sexual. Feminizarea este de obicei un indicator al unui neoplasm (gonadoblastom) secretant de estrogen.

Importanţa identificării mozaicismelor cromozomiale care conţin o linie celulară cu cromozom Y, indiferent de fenotip, constă în potenţialul degenerării maligne a gonadelor (risc crescut de neoplasme gonadale). Prevalenţa neoplasmelor gonadale (gonadoblastom, disgerminom, teratom) în gonadele disgenetice cu cromozom Y este crescut, estimat global la 20%, crescând cu vârsta.

Din aceste considerente se recomandă gonadectomia profilactică în prima decadă de viaţă, în situaţia identificării unui cariotip cu mozaicism 45, X/46, XY. În sindromul Turner clasic, fără semne de virilizare pre- şi postnatală, şi fără evidenţierea citogenetică a unui cromozom Y, gonadectomia nu este necesară.

Datorită spectrului variabil al diferenţierii genitale al acestor pacienţi, decizia atribuirii sexului se bazează pe posibilitatea obţinerii unei funcţionalităţi normale a

Scanned with OKEN Scanner

organelor genitale externe, efectuând corecţia chirurgicală şi tratamentul hormonal substitutiv la pubertate în concordanţă cu sexul stabilit.

Sindromul Noonan

Sindromul Noonan este o entitate clinică distinctă, întâlnită atât la sexul feminin, cât şi la sexul masculin, caracterizată prin malformaţiile somatice tipice ale sindromului Turner, dar cu cariotip normal şi dezvoltare gonadală adecvată sexului cromozomial şi fenotipic. Retardul mental este frecvent. Aproximativ 50% din bărbaţi prezintă întârzierea pubertară şi deficit androgenic.

Disgenezia gonadală cu cariotip normal sau disgenezia gonadală pură

Termenul de disgenezie gonadală pură defineşte fenotipul feminin cu cariotip 46, XX sau 46, XY, prezentând gonade disgenetice („streak gonads") dar statură normală şi absenţa stigmatelor somatice ale disgeneziei gonadale. Pubertar se constată infantilism sexual, amenoree primară şi valori crescute ale hormonilor gonadotropi.

• *Disgenezia gonadală 46, XX*

Disgenezia gonadală cu cariotip 46, XX se caracterizează prin gonade disgenetice bilaterale ("streak gonads"), organe genitale interne şi externe feminine, statură normală şi absenţa stigmatelor turneriene. Diagnosticul nu este suspectat decât la vârsta pubertară când se constată infantilism sexual, amenoree primară şi hipogonadism hipergonadotrop.

Sindromul poate prezenta agregare familială, cu transmitere autosomal recesivă. În cazurile sporadice s-a demonstrat izolat mutaţia la nivelul genei receptorului FSH. În unele cazuri familiale s-a observat asocierea cu surditatea neurosenzorială.

Ocazional, postpubertar poate prezenta semne de virilizare cu hipertrofie clitoridiană, hirsutism – reflectând hiperplazia celulelor din hilul gonadal cu secreţie crescută de hormoni androgeni ca răspuns la nivelul plasmatic crescut al hormonilor gonadotropi hipofizari.

Sindromul disgeneziei gonadale 46, XX trebuie diferenţiat de alte cauze de insuficienţă ovariană primară. De asemenea, prin analiza cariotipului, trebuie exclusă disgenezia gonadală cu mozaicism cromozomial 45, X/46, XY.

Disgenezia gonadală 46, XY (Sindromul Swyer)

În ciuda cariotipului normal masculin 46, XY, testiculele nu se diferenţiază, rezultând gonade disgenetice („streak gonads"), organe genitale interne şi externe feminine, iar la vârsta pubertăţii – lipsa dezvoltării caracterelor sexuale secundare şi amenoree primară. Hipostatura şi malformaţiile somatice ale sindromului Turner sunt absente.

Habitusul este eunucoid, iar vârsta osoasă este întârziată. Insuficienţa gonadală primară este indicată prin valorile crescute ale FSH şi LH plasmatic. Virilizarea pubertară se poate produce prin hiperstimularea celulelor androgen-secretante din hilul gonadei. Dezvoltarea mamară sugerează de obicei prezenţa unei tumori gonadale secretante de estrogeni.

Ca şi în celelalte forme de disgenezie gonadală cu cromozom Y, riscul de neoplazie gonadală este crescut (20–30%), impunând gonadectomia profilactică.

Sindromul disgeneziei gonadale cu cariotip 46, XY poate fi sporadic sau mai frecvent familial (cu transmitere X-linkată). Cauza o constituie în 10–15% din cazuri

Scanned with OKEN Scanner

mutaţii sau deleţii ale genei SRY de pe cromozomul Y. Este sugerată şi implicarea altor gene, precum mutaţii ale genelor WT1, SOX sau duplicaţii ale locusului DSS, care explică o mică proporţie din cazurile de disgenezie gonadală XY.

• *Hermafroditismul adevărat*

Hermafroditismul adevărat este definit prin prezenţa atât a ţesutului testicular, cât şi a ţesutului ovarian, separat sau mai frecvent asociat sub formă de ovotestis. Situaţia mai frecvent întâlnită a unei gonade disgenetice care conţine elemente testiculare şi stromă fibroasă dar fără foliculi ovarieni nu este definitorie pentru hermafroditismul adevărat. De asemenea, statusul organelor genitale interne şi externe, care invariabil prezintă grade de diferenţiere ambisexuală, nu trebuie utilizat drept criteriu pentru diagnosticul de hermafroditism adevărat.

Clasificarea hermafroditismului adevărat se face după tipul şi localizarea gonadelor în:

• lateral: testicul pe o parte şi ovar pe partea contralaterală, situaţie întâlnită la circa 20% din pacienţi ; ovarul se dezvoltă mai frecvent pe partea stângă;

• bilateral: prezenţa bilaterală a ambelor tipuri de ţesuturi testicular şi ovarian, de obicei sub formă de ovotestis, în circa 30% din cazuri;

• unilateral: jumătate din pacienţi posedă ţesut testicular şi ovarian pe o parte, iar pe cealaltă parte fie testicul, fie ovar.

Testiculul sau ovotestis-ul se pot situa de-a lungul traseului normal al desantului testicular, iar ovarul este invariabil localizat în poziţia sa anatomică normală.

Cariotipul cel mai frecvent întâlnit în hermafroditismul adevărat este 46, XX (în două treimi din cazuri) urmat de himerism cromozomial 46, XX/46, XY, mozaicism cromozomial 46, XX/47, XXY, şi mult mai rar 46, XY (în aproximativ 7% din cazuri).

Hermafroditismul adevărat cu cariotip 46, XX rezultă din translocaţia genei TDF (SRY) de pe cromozomul Y pe cromozomul X în timpul gametogenezei paterne, ca şi la bărbatul cu cariotip XX. Astfel, schimbul de material genetic între cromozomul Y şi cromozomul X poate determina hermafroditism adevărat, disgenezie gonadală sau fenotip masculin cu genotip XX, în funcţie de eficacitatea genei SRY translocate.

Himerismul cromozomial 46, XX/46, XY este consecinţa unei duble fertilizări (de către spermatozoid X şi Y) a unui ovocit binucleat, sau fuziunea a două ovule fertilizate normal (fuziunea a doi zigoţi XX şi XY). Himerismul cromozomial se prezintă deci cu două populaţii celulare distincte, cu origini genetice diferite, spre deosebire de mozaicismul cromozomial. Acesta din urmă a fost descris sub forma 46, XX/47, XXY în cadrul hermafroditismului adevărat, rezultând prin pierderea unui cromozom Y din zigotul 47, XXY într-o diviziune mitotică precoce (nondisjuncţie mitotică).

Patogeneza formei celei mai rare 46, XY a hermafroditismului adevărat este şi mai puţin clară, implicând un posibil himerism cromozomial nedetectat sau o mutaţie postzigotică gonadală a genei SRY, sau a altei gene implicate în cascada diferenţierii gonadale.

În consecinţă, în patogeneza hermafroditismului adevărat sunt operative mai multe mecanisme genetice, conducând la acelaşi rezultat : expresia variabilă a genei SRY (TDF) în procesul de diferenţiere gonadală.

Fenotipul hermafroditismului adevărat depinde în esenţă de cantitatea de ţesut testicular funcţional. Astfel, diferenţierea ductelor genitale, a organelor genitale externe şi dezvoltarea caracterelor sexuale secundare sunt variabile.

Scanned with OKEN Scanner

Diferenţierea ductelor genitale este în concordanţă cu tipul gonadal ipsilateral, indiferent de aspectul organelor genitale externe. În cazul unui ovotestis, ductele genitale interne sunt de obicei feminine. Uterul este adesea bicorn sau unicorn. Majoritatea hermafroditilor adevăraţi cu uter prezintă menstruaţie.

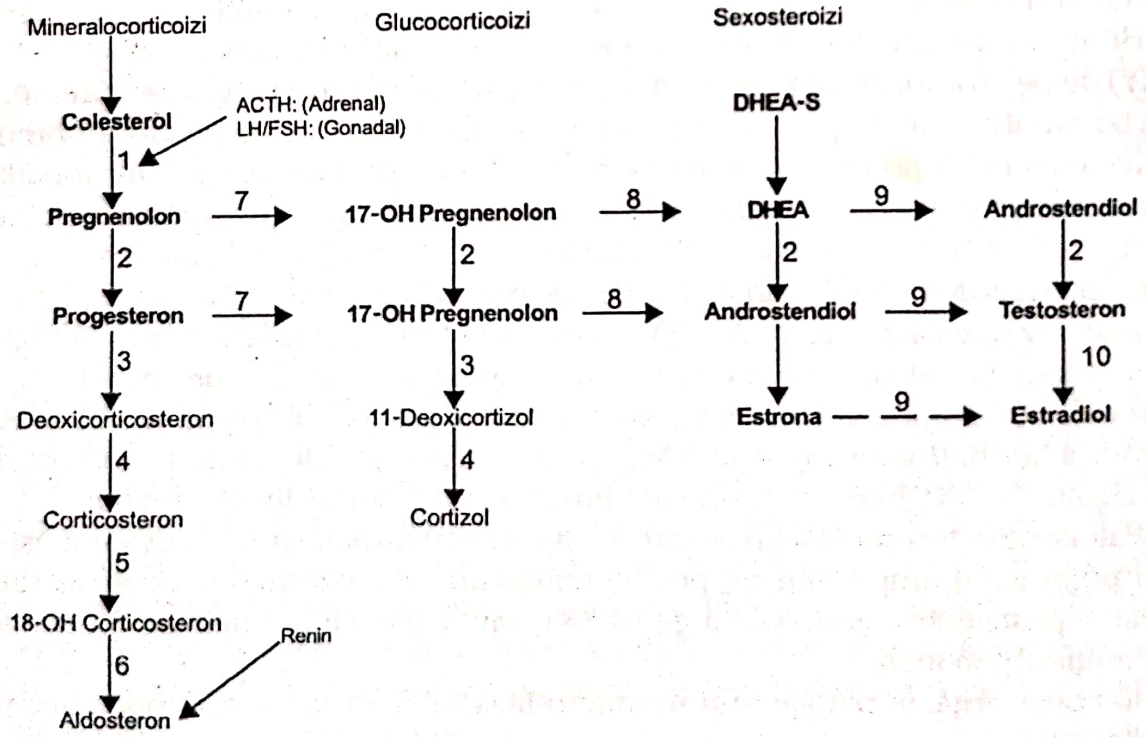
În funcţie de nivelul androgenilor circulanţi, organele genitale externe pot fi feminine, ambigue sau predominant masculine.

Frecvent apare hipospadias şi criptorhidism, precum şi fuzionarea incompletă a faldurilor labioscrotale. Adesea cel puţin o gonadă se palpează în regiunea inghinală sau în faldul labioscrotal (de obicei ovotestis). La majoritatea pacienţilor este prezentă hernia inghinală care poate conţine o gonadă sau uter. Cu cât proporţia de ţesut testicular este mai mare, cu atât posibilitatea descensului gonadal este mai crescută.

La pubertate, gradul de virilizare este variabil. Frecvent, glanda mamară se dezvoltă şi apare menstra, reflectând raportul scăzut în ser al testosteronului faţă de estradiol.

Spermatogeneza este rară, tubii seminiferi din testicul sau ovotestis fiind anormali în majoritatea cazurilor. În schimb, ovocitele normale sunt adesea prezente. Dacă funcţia testiculară este minimă sau ţesutul testicular a fost îndepărtat, secreţia ciclică de hormoni gonadotropi, ovulaţia şi fertilitatea sunt normale (până în prezent s-au documentat câteva cazuri de hermafroditism adevărat care au rămas însărcinate şi au născut).

Diagnosticul de hermafroditism adevărat este confirmat numai prin examen histologic. La copil, stabilirea sexului este efectuată în concordanţă cu gradul de virilizare al OGI şi OGE. Ţesutul gonadal discordant faţă de sexul stabilit sau disgenetic,



Biosinteza hormonilor steroizi şi enzimele implicate:
1. P450 SCC (CYP 21 A2); 2. 3β hidroxisteroid dehidrogenaza (3β HSD); 3. 21 hidroxilaza (CYP 21 A2); 4. 11β hidroxilaza (CYP 11 B1); 5. 18 hidroxilaza; 6. 18 hidroxisteroid dehidrogenaza; 7. 17α hidroxilaza (CYP 17); 8. 17,20 liaza (CYP 17); 9. 17β hidroxisteroid dehidrogenaza; 10. P450 aro (aromataza).

Scanned with OKEN Scanner

împreună cu ductele genitale interne neconcordante, trebuie extirpate chirurgical, şi trebuie făcută corecţia prin chirurgie plastică a organelor genitale. Dacă sexul stabilit este masculin, testiculul este păstrat doar dacă este localizat în scrot, datorită riscului de malignitate. Tratamentul hormonal substitutiv adecvat sexului stabilit este început la vârsta pubertăţii.

B. Tulburări ale diferenţierii sexuale genitale

• Pseudohermafroditismul feminin

Pseudohermafroditismul feminin se datorează expunerii fătului feminin (46, XX) la hormoni androgeni, care vor determina numai virilizarea organelor genitale externe. Dezvoltarea ovariană şi a ductelor genitale interne nu este afectată.

Pseudohermafroditismul feminin se manifestă prin prezenţa organelor genitale externe ambigue de la naştere, uneori afecţiunea fiind manifestă mult mai tardiv.

Gradul masculinizării fetale depinde de momentul expunerii la androgeni. Odată vaginul separat de sinusul urogenital – după săptămâna a 12-a de viaţă intrauterină – hormonii androgeni determină numai hipertrofia clitoridiană. Expunerea la androgeni între săptămânile 4–12 rezultă în grade variate de fuzionare labioscrotală.

Sursa cea mai frecventă de hormoni androgeni este corticala adrenală – sindroamele de hiperplazie adrenală congenitală virilizante – şi mai rar excesul androgenic este de origine maternă.

Hiperplazia adrenală congenitală virilizantă

Formele virilizante ale hiperplaziei adrenale congenitale au în comun reducerea severă a biosintezei corticosuprarenale de cortizol şi în unele forme şi de aldosteron datorită unor deficite enzimatice; deficitul cortizolic determină hipersecreţia compensatorie de ACTH, hiperplazia adrenocorticală şi sinteza excesivă a steroizilor proximal de blocul enzimatic.

Virilizarea prenatală a fătului de sex feminin rezultă din deficitele enzimatice: 21-hidroxilază, 11β hidroxilază sau 3β hidroxisteroid dehidrogenază. Toate aceste variante ale hiperplaziei adrenale congenitale prezintă o transmitere autosomal recesivă.

Deficitul de 21-hidroxilază (CYP 21)

Cea mai frecventă cauză de pseudohermafroditism feminin este reprezentată de hiperplazia adrenală congenitală prin deficit de 21-hidroxilază. Această afecţiune este clinic heterogenă, reflectând o considerabilă heterogenitate genetică. Astfel, în funcţie de intensitatea şi momentul manifestării deficitului enzimatic se descriu mai multe forme clinice.

– *Forma clasică* – cu manifestări evidente de la naştere, prezentând virilizarea prenatală şi postnatală continuă, cu grade variate de deficit gluco- şi mineralocorticoid.

În cadrul formei clasice de deficit de 21-hidroxilază există :

• Forma cu virilizare simplă – cea mai frecventă cauză de ambiguitate genitală la copii, reprezentând 25% din cazurile cu formă clasică a deficitului de 21-hidroxilază.

• Forma cu pierdere de sare – care asociază virilizare şi pierdere de sare datorită deficitului sever mineralocorticoid, în 75% din formele clasice.

Scanned with OKEN Scanner

– *Forma non-clasică* – cu debut tardiv – fără ambiguitate sexuală la naştere, dar cu semne de virilizare pubertară şi postpubertară, care asociază şi tulburări de ciclu menstrual şi infertilitate.

Deficitul de 21-hidroxilază se datorează unor defecte genetice (deleţii, mutaţii) la nivelul genei 21-hidroxilazei localizată pe cromozomul 6. Anomalia în biosinteza adrenală datorată deficitului de 21-hidroxilază constă în hidroxilarea defectivă a progesteronului şi 17 OH progesteronului, cu absenţa formării deoxicorticosteron şi 11-deoxicortizol – precursorii mineralo- şi glucocorticoizilor. Consecutiv, deficitul de cortizol determină stimularea secreţiei de ACTH, care va induce formarea excesivă de progesteron şi 17 OH progesteron, cu creşterea producţiei de hormoni androgeni (androstendion şi testosteron); clinic – determină apariţia hiperpigmentării.

Fenotipul este deci cu organe genitale externe ambigue – clitoromegalie, fuzionare labioscrotală fără testicule palpabile, sinus urogenital cu deschidere perineală; morfogeneza organelor genitale interne este în concordanţă cu sexul genetic feminin (fig. 41).

Postnatal, secreţia crescută de testosteron din glandele suprarenale şi conversia periferică a androsteroidinei în testosteron determină virilizare continuă (în absenţa tratamentului): creşterea rapidă în înălţime, cu fuzionarea precoce a cartilajelor de creştere şi reducerea marcată a înălţimii adulte, habitus masculin (pilozitate corporală, acnee). Postpubertar – infertilitate şi amenoree.

Forma cu pierdere de sare este cauzată de un deficit complet al 21-hidroxilazei, determinând imediat postpartum instalarea crizei adrenale acute, cu deshidratare

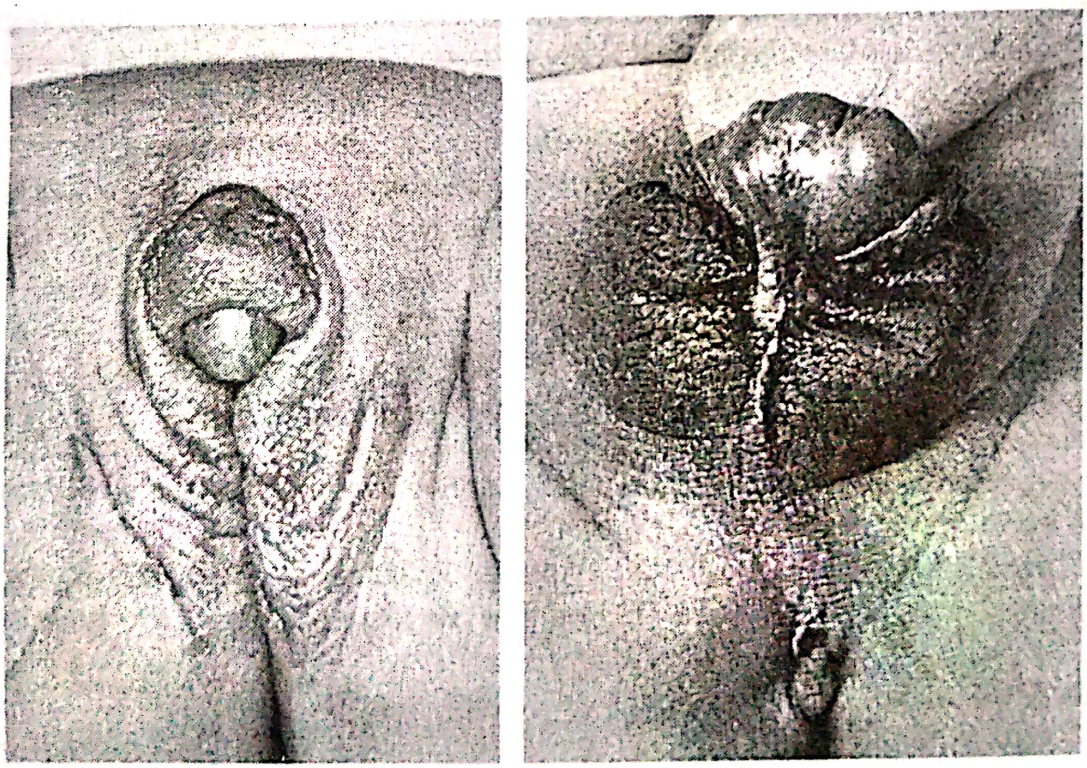


Fig. 41. Hiperplazia adrenală congenitală prin deficit de 21-hidroxilază (**A şi B**) – fuzionarea pe linia mediană, clitoromegalia, hiperpigmentarea tegumentară (după Warne şi Zajac).

Scanned with OKEN Scanner

marcată, pierdere de apă şi electroliţi – hiponatriurie, hiperkaliemie, acidoză – colaps vascular, impunând tratamentul de urgenţă.

Forma cu debut tardiv (sau atenuată) a deficitului de 21-hidroxilază se caracterizează prin expunere redusă la androgeni, care devine clinic aparentă uzual la vârsta adolescenţei prin: adrenostă prematură, clitoromegalie moderată, hirsutism, anovulaţie cu infertilitate, tulburări menstruale – manifestări similare sindromului ovarelor prolichistice. Aceste paciente prezintă concentraţii bazale moderat crescute ale 17-OH progesteron şi testosteron, cu răspuns exagerat al 17-OH progesteron după stimularea cu ACTH.

În general, prezenţa sau absenţa unei crize adrenale acute neonatale defineşte cele două forme distincte ale deficitului clasic de 21-hidroxilază.

Diagnosticul hiperplaziei congenitale adrenale congenitale prin deficit de 21-hidroxilază este sugerat de următoarele:

- nou-născut cu organe genitale ambigue;
- criză adrenală neonatală sau la copilul mic;
- virilizare prepubertară şi postpubertară;
- istoric familial pozitiv.

Diagnosticul se stabileşte pe baza valorilor plasmatice ale 17 OH progesteronului, precum şi eventual a DHEA, testosteron, 17 cetosteroizi urinari crescut. De asemenea, cariotipul determinat este 46, XX, iar ecografic se vor evidenţia structurile normale – uter, trompe, vagin.

Diagnosticul prenatal se poate efectua prin dozarea 17 OH progesteronului în lichidul amniotic, şi confirmat prin studiul genetic – tipare HLA sau analiza ADN din vilozităţile corionice.

Tratamentul presupune administrarea substitutivă a hormonilor gluco- şi mineralocorticoizi, în doza cea mai mică necesară supresiei secreţiei hipofizare de ACTH. Astfel, se poate obţine o creştere normală şi funcţia reproductivă adultă normală, efectuând şi corecţia chirurgicală a organelor genitale externe (vaginoplastie, clitoroplastie).

Deficitul de 11β-hidroxilază

Semnele clasice ale hiperplaziei adrenale congenitale prin deficit de 11β hidroxilază (pe al 2-lea loc ca frecvenţă, după deficitul de 21-hidroxilază) constau în virilizare cu hipertensiune arterială. Creşterea producţiei de deoxicorticosteron (DOC) şi deoxicortizol conduc la HTA hiporeninemică. Acumularea de steroizi mai proximal în calea steroidogenetică (17 OH progesteron) determină prin producţia excesivă de androgeni, virilizare pre- şi postnatală.

De asemenea, există forme uşoare sau severe, cu debut precoce sau tardiv. Tratamentul necesită administrarea de glucocorticoizi în doze substitutive.

Deficitul de 3β hidroxisteroid-dehidrogenază (3β HSD)

Este o formă rară de hiperplazie adrenală congenitală virilizantă, determinând deficit mineralo- şi glucocorticoid, precum şi sinteza crescută de DHEA cu grade variabile de virilizare la fătul feminin (există de asemenea heterogenitate clinică). Diagnosticul este stabilit pe baza valorilor plasmatice crescute ale compuşilor Δ5 faţă de Δ4, bazal sau după stimularea cu ACTH. Afecţiunea beneficiază de tratament substitutiv gluco- şi mineralocorticoid.

Scanned with OKEN Scanner

• Deficitul de aromatază placentară

Aromataza placentară converteşte androgenii C 19 de origine fetală în estrogeni. Deficitul enzimei expune atât mama, cât şi fătul feminin la acţiunea androgenilor în exces, cu virilizarea atât maternă în timpul sarcinii, cât şi a fătului. Este o afecţiune cu transmitere autosomal recesivă. La naştere organele genitale externe sunt ambigue sau prezintă numai clitoromegalie izolată. Anomalia endocrină persistă după naştere, astfel încât în copilărie se constată valori crescute ale FSH plasmatic şi deficit sever estrogenic, cu ovare polichistice care apar din copilărie. Androstendionul şi testosteronul plasmatic sunt crescute. Tratamentul constă în administrarea de hormoni estrogeni.

• Excesul de androgeni şi progestative sintetice din circulaţia maternă

Pseudohermafroditismul feminin cauzat prin transferul hormonilor steroizi androgeni sau a progestativelor sintetice de la mamă la făt reprezintă forma cea mai uşor de tratat dintre toate tipurile de ambiguitate sexuală. Tratamentul hormonal nu este necesar, virilizarea postnatală nu apare, iar caracterele sexuale feminine se dezvoltă normal la vârsta pubertăţii. Este necesară însă numai corecţia chirurgicală a organelor genitale externe.

Masculinizarea organelor genitale externe ale fătului feminin se poate produce prin administrarea de testosteron sau progestative sintetice. Acestea din urmă au fost frecvent administrate în trecut gravidelor cu avorturi habituale sau iminenţă de avort. Dintre aceste progestative sintetice: noretindron, etisteron, noretinodrel şi mai puţin medroxiprogesteron acetat pot produce grade variate de virilizare fetală.

Surse materne endogene de hormoni androgeni, precum tumori ovariene virilizante (arenoblastom, tumoră Krukenberg), luteom de sarcină, tumori adrenale sau forme inadecvat tratate de hiperplazie adrenală congenitală, sunt implicate de asemenea în apariţia virilizării fătului feminin.

C. Pseudohermafroditismul masculin

Pseudohermafroditismul masculin este o condiţie heterogenă caracterizată prin cariotip masculin 46, XY şi gonade masculine-testicule, dar cu masculinizarea incompletă a ductelor genitale interne şi/sau a organelor genitale externe. Fenotipul variază astfel de la diverse grade de ambiguitate a organelor genitale externe până la net de tip feminin.

Virilizarea inadecvată a embrionului masculin se datorează fie unor leziuni structurale testiculare majore, unor tulburări funcţionale ale secreţiei hormonale testiculare, fie unui deficit de receptivitate tisulară la acţiunea hormonilor androgeni.

a. Defecte structurale şi funcţionale ale activităţii testiculare

Agenezia testiculară (agonadia, agenezia gonadală XY etc.) – *sindroame de regresie testiculară*

Termenul generic de sindroame de regresie testiculară este aplicat unui grup heterogen de anomalii genitale în care, din motive obscure, funcţia testiculară este întreruptă în timpul procesului de diferenţiere sexuală masculină.

Scanned with OKEN Scanner

Fenotipul depinde de gradul deficitului funcţional testicular şi de vârsta embrionară la care survine această întrerupere a activităţii testiculare prin dispariţia gonadelor („vanishing testes").

Se admite că aceste sindroame de regresie testiculară reprezintă expresia variabilă a unui defect genetic comun (necunoscut). Astfel, la un pol al spectrului este grupul indivizilor 46, XY cu organe genitale interne şi externe feminine, la care deficitul funcţiei testiculare s-a produs înainte de săptămâna a 8-a gestaţională, prezentând de obicei gonade fibroase – „streak gonads" (formă de disgenezie gonadală XY) sau absenţa gonadelor (agonadism XY).

Pierderea funcţiei testiculare între 8–12 săptămâni – în perioada critică a diferenţierii sexuale masculine – conduce la organe genitale externe ambigue şi dezvoltarea absentă sau parţială a ductelor interne – cu atât mai virilizate, cu cât deficitul androgenic se produce mai tardiv. Gonadele sunt absente, sindromul fiind denumit agenezia gonadală XY.

După săptămâna a 14-a, pierderea funcţiei testiculare se caracterizează prin diferenţiere sexuală masculină normală a ductelor interne şi a organelor genitale externe, dar cu absenţa testiculară – sindrom denumit anorhia congenitală. Dezvoltarea pubertară este evident absentă.

Coexistenţa frecventă a anomaliilor somatice (adesea cranio-faciale) cu sindromul ageneziei gonadale XY, pledează pentru un factor etiologic teratogen sau o anomalie a ţesutului conjunctiv.

Agenezia /hipoplazia celulelor Leydig prin rezistenţa testiculară la HCG şi LH

Agenezia sau hipoplazia celulelor testiculare Leydig este o afecţiune genetică cu transmitere autosomal recesivă, datorată unui defect genetic (mutaţii) al receptorului LH /HCG. Consecutiv, apare lipsa secreţiei testiculare de testosteron, cu absenţa virilizării pre- şi postnatale a individului cu genotip 46, XY. Organele genitale externe sunt feminine; dacă rezistenţa la nivelul receptorului LH/HCG este parţială, fenotipul va fi ambiguu. Ductele Wolff sunt nediferenţiate, iar cele Müller absente. Testiculele sunt mici şi localizate intraabdominal.

Defecte enzimatice în biosinteza testosteronului

Defectele enzimatice din biosinteza testosteronului se constituie în sindroame genetice cu transmitere autosomal recesivă, în care deficitul producţiei de testosteron determină la sexul masculin virilizarea absentă sau incompletă prenatală – cu fenotip feminin sau ambiguitate genitală, şi infantilism sexual la pubertate.

Din cele 5 deficite enzimatice din lanţul sintezei testosteronului, 3 dintre acestea afectează şi biosinteza hormonilor steroizi adrenali, gluco- şi mineralocorticoizi, reprezentând forme ale hiperplaziei adrenale congenitale.

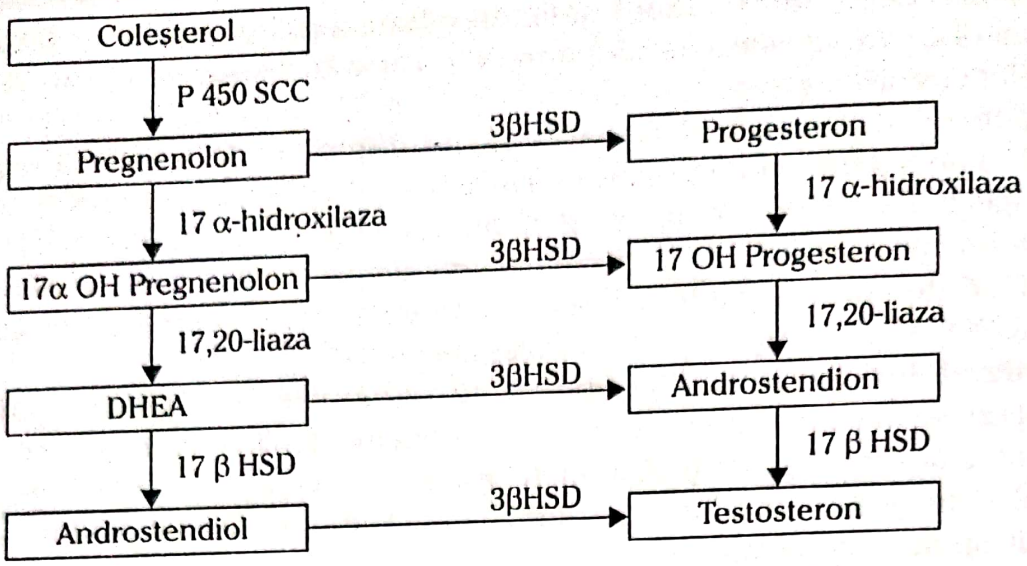
Enzimele implicate în steroidogeneza testiculară şi adrenală şi al căror deficit determină pseudohermafroditism masculin sunt:

- deficitul P 450 SCC;
- deficitul 3β hidroxisteroid dehidrogenază (3β HSD);
- deficitul 17α hidroxilază.

Enzimele care influenţează strict biosinteza testosteronului:

- deficitul 17,20 liază;
- deficitul 17β hidroxisteroid dehidrogenază (17β HSD).

Scanned with OKEN Scanner



Enzimele implicate în biosinteza testosteronului.

Deficitul de P 450 – Hiperplazia adrenală congenitală lipoidă

Enzima P 450 SCC („side chain clearage") mediază conversia colesterolului în pregnenolon – etapa iniţială a steroidogenezei în glandele corticosuprarenale şi gonade. Deficitul acestei enzime determină imposibilitatea sintezei tuturor hormonilor steroizi, cu acumularea colesterolului în glandele respective, iar nou-născutul (cu fenotip feminin) decedează rapid datorită insuficienţei mineralo- şi glucocorticoide.

Deficitul de 3β hidroxisteroid dehidrogenază (3β HSD)

Enzima 3β HSD catalizează conversia steroizilor Δ5 în Δ4. Deficitul enzimatic este responsabil de absenţa secreţiei compuşilor steroizi Δ4 – progesteron, 17 OH progesteron, androstendion şi testosteron, cu acumularea compuşilor ΔD5 – din care DHEA şi androstendiolul au efect slab androgenic şi pot produce minim efect de virilizare. Compuşii Δ4 sunt precursorii necesari sintezei mineralo- şi glucocorticoide, astfel încât deficitul lor rezultă în insuficienţă corticosuprarenală severă de la naştere, cu risc vital, necesitând tratament substitutiv gluco- şi mineralocorticoid.

Fenotipic, organele genitale externe sunt de obicei ambigue, hipospadias, micropenis, sinus urogenital şi fuzionare parţială labială. Ductele Müller sunt absente, iar derivatele Wolff normale.

Deficitul 17α hidroxilază

Deficitul 17α hidroxilazei determină insuficienţa secreţiei compuşilor 17α hidroxilaţi – 17 OH pregnenolon şi 17 OH progesteron (precursori ai hormonilor sexo- şi glucocorticoizi), cu acumularea compuşilor nehidroxilaţi – pregnenolon şi progesteron – precursori ai mineralocorticoizilor. Clinic – prezintă pseudoherma-froditism masculin cu organe genitale externe feminine, ambigue sau masculine cu hipospadias, ductele paramezonefrice Müller absente, iar cele Wolff absente sau hipoplazice.

Asociază HTA cu hipokaliemie şi renină supresală, din primul an de viaţă.

Terapia constă în substituţie glucocorticoidă şi tratament substitutiv hormonal la pubertate în concordanţă cu sexul fenotipic. Ca şi în deficitul de 3β HSD, şi în acest caz se indică orhidectomia pentru a evita degenerarea malignă.

Scanned with OKEN Scanner

Deficitul de 17,20 liază şi 17β hidroxisteroid dehidrogenază

Sinteza de testosteron implică 2 enzime – 17,20 liaza şi 17β HSD – care nu sunt necesare pentru biosinteza de cortizol şi aldosteron.

Deficitul de 17,20 liază determină imposibilitatea transformării compuşilor 17 hidroxilaţi cu 21 atomi de carbon în compuşii cu 19 atomi de carbon – dehidroepi-androsteron (DHEA) şi androstendion. Datorită heterogenităţii genetice în deficitul enzimatic, fenotipul variază de la feminin, la incomplet masculin – micropenis, hipospadias perineal, scrot bifid, vagin în deget de mănuşă, iar sexualizarea pubertară este absentă.

Vârsta la care se stabileşte diagnosticul (prin raportul seric între compuşii C 19 / C 21) şi gradul de masculinizare al organelor genitale externe sunt factorii determinanţi ai stabilirii sexului şi în consecinţă a abordării terapeutice.

Deficitul de 17β HSD produce insuficienta transformare a DHEA în androstendiol şi a androstendionei în testosteron, cu virilizare incompletă sau absentă a ductelor Wolff şi a organelor genitale externe (de obicei feminine sau ambigue). Existenţa precursorilor androgeni (mai puţin potenţi decât testosteronul) determină o virilizare pubertară – cu mărirea penisului, îngroşarea vocii, apariţia pilozităţii faciale şi corporale.

Pseudohermafroditismul masculin disgenetic

Termenul de pseudohermafroditism masculin disgenetic nu defineşte o entitate clinică distinctă, ci este utilizat pentru a descrie pacienţi cu cariotip 46, XY, anomalii structurale ale cromozomului Y sau mozaicisme cromozomiale 45, X /46, XY care prezintă testicule disgenetice, masculinizare incompletă, organe genitale ambigue sau net feminine şi persistenţă variabilă a structurilor ductale Wolff şi Müller.

În plus, mutaţii ale altor gene pe cromozomi autosomi au fost implicate în anomalii ale diferenţierii sexuale cu gonade disgenetice, şi care asociază şi alte anomalii. De exemplu, mutaţii ale genei WT 1 pe cromozomul 11p 13 rezultă în sindromul Denys-Drash care prezintă cariotip 46, XY, testicule disgenetice, ambiguitate sexuală şi tumoră Wilms. Mutaţii ale genei SOX9 pe cromozomul 17q determină pseudohermafroditism masculin disgenetic şi displazie campomelică.

Sindroamele de regresie testiculară pot fi incluse în această categorie datorită coexistenţei frecvente a disgeneziei gonadale XY.

b. Defecte ale acţiunii hormonilor androgeni în ţesuturile ţintă

Pseudohermafroditismul masculin prin anomalii ale mecanismului de acţiune a hormonilor androgeni la nivelul ţesuturilor ţintă recunoaşte două forme majore: defecte ale receptorului androgenic cu rezistenţă tisulară la hormoni androgeni şi defect în metabolismul periferic tisular al testosteronului, respectiv deficitul de 5α-reductază.

Sindroame ale rezistenţei tisulare la androgeni

Spectrul fenotipic al indivizilor cu cariotip 46, XY şi variate forme de rezistenţă tisulară la hormoni androgeni variază de la feminin, la ambiguitate genitală, la masculin cu hipospadias, microfalus, infertilitate – reflectând severitatea defectului de la nivelul receptorului androgenic. Indiferent de fenotip, gonadele sunt întotdeauna de tip masculin – testicule – cu capacitate normală de secreţie a testosteronului.

Scanned with OKEN Scanner

Rezistenţa completă la androgeni – Sindromul testiculului feminizant

Cea mai frecventă formă de pseudohermafroditism masculin este reprezentată de sindromul rezistenţei complete la androgeni – testiculul feminizant, descris de Morris şi Mahesh. Este o afecţiune cu transmitere X-linkată recesiv, cu o prevalenţă estimată la 1 din 20 000 nou-născuţi cu genotip masculin (46, XY).

Sindromul se datorează mutaţiei la nivelul genei receptorului androgenic situată pe braţul lung al cromozomului X (Xq11-q12), existând o heterogenitate genetică în cadrul rezistenţei complete la hormoni androgeni. Astfel, în 60–70% din cazuri receptorii pentru androgeni sunt absenţi (forma receptor-negativă), iar 30–40% din cazuri sunt forme receptor-pozitive cu mutaţii la nivelul domeniului ADN de legare a hormonului sau un posibil defect post receptor.

Pacienţii prezintă fenotip feminin – organe genitale externe feminine cu vagin în „deget de mănuşă", hipoplazie, absenţa uterului şi a trompelor uterine (absenţa dezvoltării ductelor Müller), precum şi absenţa derivatelor Wolff (uzual absente, rareori vestigiale). Testiculele sunt localizate la nivelul labiilor, în canalul inghinal sau intraabdominal.

Histologic, testiculul are aspect normal prepubertar, iar postpubertar tubii seminiferi sunt reduşi, mici, spermatogoniile reduse cantitativ şi spermatogeneza absentă (datorită deficitului de acţiune androgenică intratesticulară); sub acţiunea hormonilor gonadotropi se produce hiperplazia celulelor Leydig cu tendinţa la aglomerări adenometoase.

La naştere şi în copilărie diagnosticul de testicul feminizant trebuie suspicionat la fenotipul feminin care prezintă hernie inghinală şi o masă tumorală palpabilă în regiunea inghinală sau labială (testiculul).

Se estimează că 1 din 50 de fetiţe cu această manifestare prezintă sindromul de rezistenţă la androgeni. Diagnosticul este confirmat în această perioadă prin demonstrarea cariotipului 46, XY şi absenţa virilizării (ecografic) uterului.

La pubertate are loc dezvoltarea caracterelor sexuale secundare feminine sub acţiunea cantităţilor crescute de estrogeni produse de testicul şi din conversia periferică a androgenilor. În schimb, dezvoltarea pilozităţii puboaxilare care este dependentă de acţiunea androgenilor este absentă în totalitate sau foarte redusă – sindromul „femeii fără păr". Clitorisul rămâne mic, hipoplazic. De asemenea, menarha nu apare. Se estimează că 10% din cazurile de amenoree primară se datorează sindromului testiculului feminizant.

Hipotalamusul şi hipofiza sunt rezistente la acţiunea de feedback negativ a testosteronului; postpubertar, concentraţia plasmatică crescută a LH va determina stimularea secreţiei testiculare de testosteron, precum şi de estradiol.

Testiculele prezintă un risc crescut de transformare malignă, apreciat între 4–9% şi dependent de vârsta pacientului. Riscul este semnificativ mai redus la cei sub 20 ani. Din acest considerent este preferabil de a lăsa testiculele in situ până după feminizarea pubertară. Alţi autori adoptă orhiectomia imediat ce diagnosticul este stabilit, mai ales când se asociază hernia inghinală (fig. 42).

Diagnosticul testiculului feminizant este suspicionat pe baza fenotipului feminin caracteristic, cu amenoree primară şi absenţa pilozităţii puboaxilare, şi confirmat prin cariotipul 46, XY, absenţa uterului, prezenţa testiculelor cu confirmare histologică şi valorile mari ale testosteronului şi LH plasmatic.

Scanned with OKEN Scanner

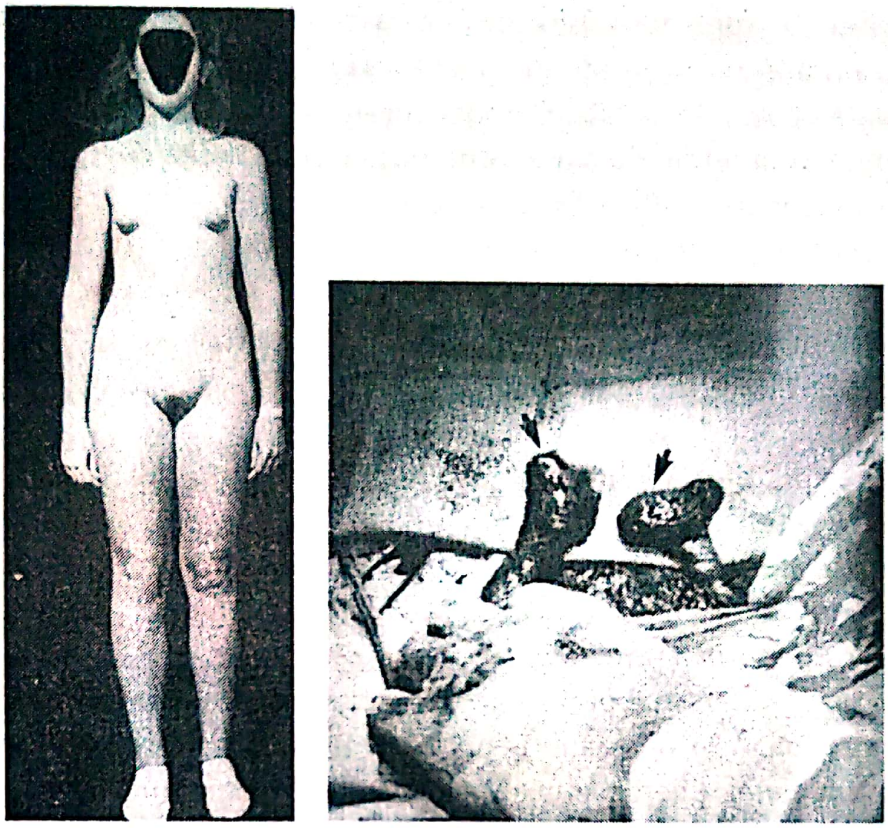


Fig. 42. Sindromul testiculului feminizant (rezistenţa completă la androgeni) (după Simpson şi Rebar).

Tratamentul constă în îndepărtarea chirurgicală a gonadelor, indicată prepubertar când testiculele sunt localizate în labiile mari sau asociate cu hernie inghinală; astfel, castrarea se poate efectua postpubertar pentru a permite feminizarea spontană la pubertate. După orhiectomie este necesară administrarea de hormoni estrogeni – tratament substitutiv pentru iniţierea şi menţinerea caracterelor sexuale secundare; datorită absenţei endometrului nu este necesară administrarea estrogenilor într-o manieră ciclică, şi nici asocierea cu preparate progesteronice.

Vaginul permite de obicei contactul sexual normal, deşi uneori este necesară dilataţia vaginală.

Informarea pacientului despre discordanţa dintre sexul genetic şi sexul fenotipic este controversată, datorită consecinţelor psihologice severe, fiind efectuată cu consimţământul şi suportul părinţilor şi cu un puternic suport psihologic, întărind identitatea psihosexuală feminină a individului şi asigurându-l despre capacitatea deplină a unei vieţi normale, cu excepţia fertilităţii.

Rezistenţa incompletă (parţială) la androgeni

Pacienţii cu cariotip 46, XY şi rezistenţă parţială la acţiunea hormonilor androgeni se prezintă cu grade variate de masculinizare prenatală şi pubertară. Afecţiunea este de asemenea cu transmitere X-linkată recesivă, cauzată de mutaţii la nivelul genei receptorului androgenic, conducând la deficite parţiale ale receptorului sau receptor anormal calitativ. Aceste anomalii genetice determină manifestări fenotipice mai puţin severe în cadrul sindromului de rezistenţă incompletă (parţială) la androgeni.

Scanned with OKEN Scanner

De asemenea, spre deosebire de forma clasică a sindromului testiculului feminizant, sindromul rezistenţei parţiale la androgeni se caracterizează printr-o heterogenitate clinică deosebită. Datorita acestei variabilităţi fenotipice, actual nu se mai menţin denumirile de sindroame bazate pe fenotip, descrise în trecut de Reifenstein, Rosewater, Gilbert-Dreyfus sau Lubs.

Toţi aceşti pacienţi prezintă testicule şi absenţa derivatelor ductelor paramezo-nefrice Müller. Organele genitale externe pot varia de la ambigue cu hipospadias perineoscrotal, micropenis până la clitoromegalie cu fuzionare parţială labioscrotală, sau vagin în „deget de mănuşă", până la aspect hipoplazic masculin (cu hipospadias).

Derivatele ductelor Wolff sunt de obicei prezente, dar rudimentare sau hipopla-zice. Adesea este prezentă criptorhidia.

La pubertate apar ginecomastie şi pilozitatea puboaxilară (redusă sau normală), caracterele secundare masculine se dezvoltă incomplet, fiind posibilă hipertrofia clitoridiană şi amenoreea primară.

Pacienţii cu afectare mai puţin severă se prezintă cu scrot bifid, infertilitate şi virilizare incompletă la pubertate. Formele mai severe sunt reprezentate prin ambiguitatea organelor genitale externe, vagin orb şi structuri mezonefrice Wolff nediferenţiate.

Tradiţional, termenul de sindrom Reifenstein era atribuit pacienţilor cu forme mai puţin severe de rezistenţă incompletă la androgeni, prezentând fenotip masculin cu penis dezvoltat aproape normal, hipospadias, virilizare pubertară inadecvată, ginecomastie, criptorhidism şi infertilitate.

Hormonal se constată valori crescute ale testosteronului şi LH plasmatic.

Datorită spectrului larg de manifestări clinice, diagnosticul sindromului de rezistenţă parţială la hormoni androgeni este dificil, şi trebuie diferenţiat de alte forme de pseudohermafroditism masculin. Diagnosticul este suspectat pe baza unui istoric familial şi a răspunsului slab terapeutic la administrarea de hormoni androgeni, şi trebuie confirmat prin studii in vitro ale activităţii receptorului androgenic (defecte calitative şi cantitative) în culturi de fibroblaşti din tegumentele genitale.

Pacienţilor cu defecte moderate până la severe ale organelor genitale externe trebuie atribuit sexului feminin, la care orhidectomia şi corecţia chirurgicală a organelor genitale trebuie efectuată cât mai precoce, ideal sub vârsta de 6 luni; la vârsta pubertară se iniţiază terapia substitutivă estrogenică. Indivizii cu hipospadias moderat pot fi desemnaţi ca masculi, necesitând corecţia chirurgicală a hipospadiasului şi a criptorhidiei, precum şi mastectomie (pentru ginecomastie) la pubertate; tratamentul androgen este însă adesea problematic datorită răspunsului limitat la testosteron.

Deficitul de 5α-reductază (hipospadias pseudovaginal perineoscrotal) sau Pseudohermafroditismul masculin cu virilizare pubertară

Această afecţiune desemnează indivizi genetic masculini (46, XY) cu testicule normale şi ducte genitale interne masculine normal diferenţiate, având organe genitale externe ambigue şi prezentând semne de virilizare la pubertate.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul, cu transmitere autosomal recesivă, se datorează deficitului de 5α-reductază – enzimă ce converteşte testosteronul în dihidrotestosteron (DHT). DHT este hormonul androgen responsabil de virilizarea organelor genitale externe în procesul de diferenţiere sexuală (în viaţa embrionară) şi de apariţia caracterelor sexuale secundare masculine la pubertate.

Trăsăturile tipice ale sindromului deficitului de 5α-reductază includ la naştere: falus mic „clitoris-like" cu hipospadias, fantă metrală ventrală, sinus urogenital cu deschidere perineală, vagin orb în deget de mănuşă cu deschidere în sinusul urogenital, scrot bifid. Testiculele sunt bine diferenţiate şi localizate în canalul inghinal sau labioscrotal. Structurile derivate din ductele Wolff (epididim, vas deferent, vezicule seminale, duct ejaculator) sunt bine diferenţiate, cu deschidere de obicei în fundul de sac vaginal orb. Prostata este hipoplazică.

La pubertate testosteronul plasmatic creşte la valori normale adulte, dar nivelul DHT rămâne disproporţionat de redus. Se produce virilizarea parţială, fără apariţia ginecomastiei. Apar îngroşarea timbrului vocal, creşterea maselor musculare, mărirea de volum testiculară cu spermatogeneză, creşterea lungimii peniene la 4–8 cm, cu apariţia erecţiilor. În schimb, lipsesc dezvoltarea pilozităţii faciale şi corporale, regresia liniei temporale a pilozităţii scalpului, acneea şi creşterea volumului prostatei – elemente DHT dependente.

Diagnosticul suspectat în faţa aspectului fenotipic se confirmă prin dozarea serică a testosteron şi DHT, bazal şi după administrarea de HCG, cu raport crescut net în favoarea testosteronului, precum şi prin studii ale activităţii 5α-reductazei în culturi de fibroblaşti din pielea genitală.

Dacă diagnosticul este stabilit în perioada neonatală, sexul atribuit este masculin, efectuând corecţia chirurgicală a OGE şi administrând DHT pentru creşterea peniană.

Diagnosticarea tardivă, când aceşti pacienţi au fost desemnaţi de la naştere de sex feminin, necesită orhidectomie şi terapie substitutivă estrogenică la vârsta pubertăţii.

- **Defecte în sinteza, secreţia, răspunsul la hormon antimüllerian (AMH) – Sindromul persistenţei ductelor paramezonefrice Müller (herniae uteri inguinale)**

Sindromul ductelor mülleriene persistente a fost descris la bărbaţi 46, XY cu testicule, ducte genitale interne şi organe genitale externe normal diferenţiate masculin care asociază prezenţa derivatelor ductelor Müller. Adesea se întâlneşte criptorhidia. Sindromul cu transmitere autosomal recesivă se datorează insuficienţei secreţiei testiculare de AMH – prin mutaţii la nivelul genei AMH, sau absenţei răspunsului la AMH – prin mutaţii ale genei receptorului pentru AMH. Prima situaţie este frecvent întâlnită în ţările arabe mediteraneene şi presupune un grad crescut de consangvinitate, în timp ce a doua variantă este mai frecventă în ţările nord europene.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul este stabilit de obicei în cursul unei intervenţii chirurgicale pentru hernie inghinală, orhidopexie sau a unei laparotomii. Prezentarea cea mai uzuală este hernia inghinală care conţine uterul şi trompa ipsilaterală, alături de testiculul necoborât în scrot.

- **Ingestia maternă de hormoni sexosteroizi**

Ingestia maternă de progestative şi estrogeni sintetici, singure sau în combinaţie, a fost implicată ca o cauză rară de pseudohermafroditism masculin – cu hipospadias sau anomalii mai severe ale organelor genitale externe. Expunerea prenatală la doze mari de progestative sintetice – derivaţi de 19 nortestosteron sau 17α etinil testosteron (ex. etisteron, noretindron) ar putea influenţa masculinizarea fetală prin 2 mecanisme: legarea de receptorul androgenic şi tulburarea acţiunii androgenilor sau inhibarea activităţii 5α-reductazei.

- **Forme neclasificate (multifactoriale)**

Hipospadias izolat

Hipospadiasul este definit prin fuzionarea incompletă a uretrei peniene, fiind una dintre cele mai frecvente anomalii congenitale cu o incidenţă estimată la 5/1000 nou-născuţi masculini.

În marea majoritate a cazurilor nu există o anomalie endocrină în procesul de diferenţiere sexuală; în formele uşoare (cele mai frecvente) de hipospadias izolat nu este necesară o evaluare citogenetică şi endocrină.

Criptorhidismul izolat

Lipsa coborârii testiculelor în scrot – criptorhidismul – este întâlnită în variate forme de pseudohermafroditism masculin şi asociat în cadrul unor sindroame plurimalformative (peste 40 descrise).

Criptorhidismul izolat poate reflecta o anomalie anatomică, cu testicule normale funcţional, dar alteori se datorează unui testicul deficitar funcţional sau a insuficienţei hipofizare gonadotrope fetale, situaţii asociate de obicei şi cu microfalus.

6. Anomalii ale diferenţierii ductale

Anomalii ale diferenţierii ductale la sexul feminin (anomalii ale ductelor Müller)

1. Agenezia sau hipoplazia ductelor Müller

Agenezia sau hipoplazia müllerianǎ determină absenţa congenitală (sau hipoplazia) a vaginului şi a altor derivate müllerieme. Această malformaţie este cunoscută sub denumirea de sindrom Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser şi are o incidenţă de 1/5000 nou-născuţi feminini. Fenotipul este feminin, cu sexualizare pubertară normală, dar cu amenoree primară. Frecvent se asociază anomalii renale şi scheletale. Sindromul trebuie diferenţiat în principal de sindromul testiculului

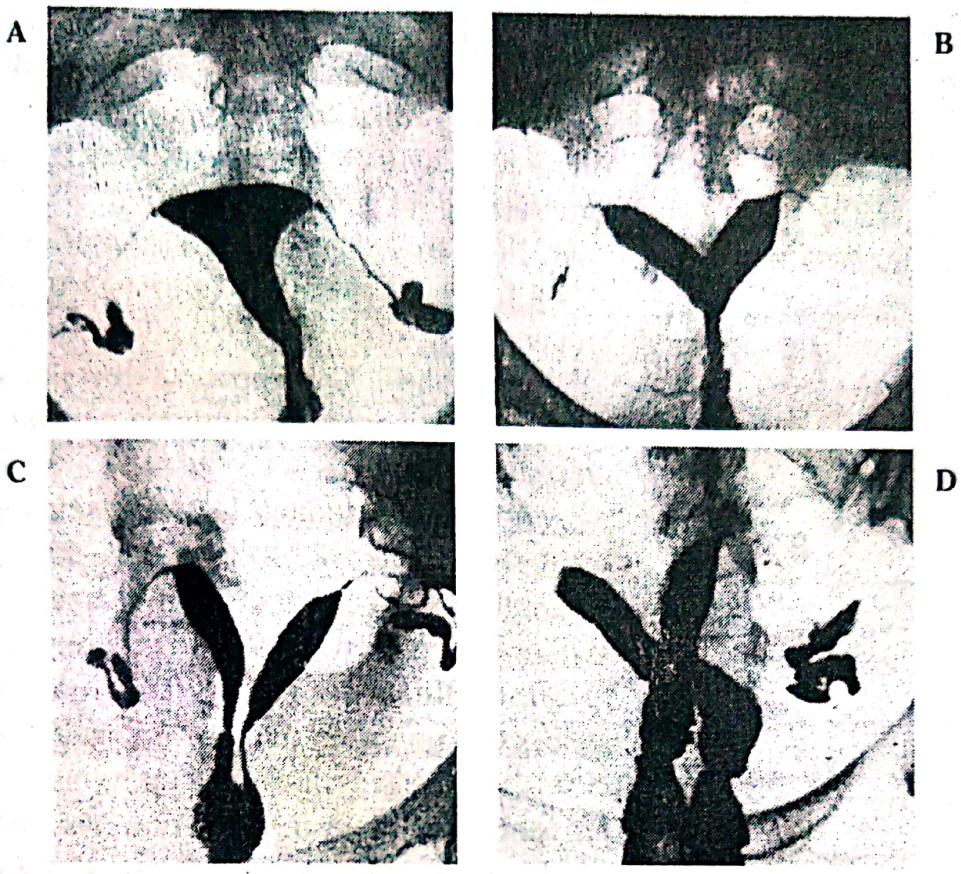


Fig. 43. Histerosalpingografii: **A.** aspect normal; **B.** uter bicorn; **C.** uter didelf; **D.** uter didelf cu vagin dublu (după Simpson şi Rebar).

feminizant; pacientele prezintă funcţionalitate ovariană ciclică normală, cu pattern-ul normal caracteristic.

2. Fuzionarea incompletă a ductelor Müller

Anomaliile rezultate prin fuzionarea incompletă a ductelor Müller constau în: uter bicorn, uter didelf, uter septat (fig. 43).

Afecţiunile cu intersexualitate – clasificare sistematică

O clasificare utilă pentru practica clinică a afecţiunilor cu intersexualitate constă în:

I. Fenotip feminin cu cariotip 46, XY:
- disgenezia gonadală 46, XY;
- defectele enzimatice în biosinteza testosteronului;
- rezistenţa completă la androgeni (testiculul feminizant).

II. Fenotip masculin cu cariotip 46, XX:
- sindromul bărbatului XX.

III. Organe genitale externe ambigue – diagnosticele cele mai probabile:
- hiperplazie adrenală congenitală prin deficit de 21-hidroxilază;
- disgenezie gonadală;
- rezistenţa incompletă la androgeni;
- deficit 17β hidroxisteroid dehidrogenază;
- hermafroditism adevărat;

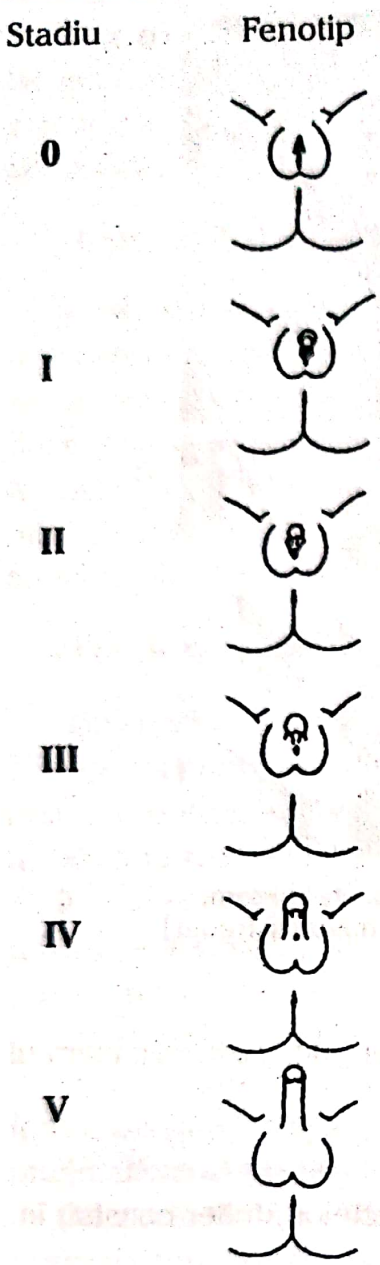


Fig. 44. Stadializarea după Proder a ambiguităţii organelor genitale externe (după Warne şi Zajac).

– deficit 11β hidroxilază;
– deficit 3β hidroxisteroid dehidrogenază;
– deficit 5α-reductază;
– deficit 17,20 liază, 17α hidroxilază;
– mutaţii ale receptorului LH/HCG;
– deficit de aromatază placentară.

IV. Bărbatul 46, XY cu persistenţa ductelor Müller.

V. Femeia 46, XX cu absenţa ductelor Müller.

Evaluarea copilului cu organe genitale externe ambigue

Ambiguitatea genitală la nou-născut reprezintă o adevărată criză psihosocială. Necesită o evaluare promptă care să conducă la un diagnostic corect şi o terapie, pentru a stabili sexul nou-născutului. O anomalie a diferenţierii sexuale trebuie suspectată nu numai în cazul ambiguităţii genitale, ci şi la nou-născuţi masculini cu hipospadias, micropenis, criptorhidism, sau la nou-născuţi feminini cu clitoromegalie sau masă tumorală inghinală.

Stadializarea ambiguităţii organelor genitale externe se face după Proder, în 6 grade de la 0 (feminin) la V (masculin), în funcţie de dimensiunea falusului, numărul orificiilor perineale, gradul fuziunii pe linia mediană (fig. 44).

Astfel:

– gradele I şi II prezintă aspectul OGE predominant feminin (I – clitoris hipertrofic, II – clitoris mare, labii plicaturate);

– gradele III şi IV – ambiguitate (falus, labioscrot, orificiu perineal în care se deschid uretra şi vaginul);

– gradele V şi VI – predominant masculin (V – penis mic, hipospadias, VI – aspect masculin normal).

Sunt de asemenea importante istoricul matern – medicaţii administrate în timpul sarcinii – şi istoricul familial. În cadrul examinării nou-născutului se observă hiperpigmentarea, semne de deshidratare. Analizele de laborator iniţiale includ dozarea 17 OH progesteron, a electroliţilor plasmatici, analiza cariotipului. Examenul echografic va determina structura organelor genitale interne.

Pentru pseudohermafroditismul feminin cu potenţial fertil normal este evidentă atribuirea sexului feminin. Similar, în deficitul de 5α-reductază care prezintă virilizare pubertară, este posibilă atribuirea sexului masculin. Totuşi, în majoritatea afecţiunilor cu intersexualitate nu este posibilă fertilitatea şi considerentul

primordial pentru atribuirea sexului este potenţialul obţinerii unor organe genitale externe acceptabile din punct de vedere funcţional şi estetic, printr-un tratament endocrin şi chirurgical.

Trăsătura clinică	**Hiperplazia adrenală congenitală-deficit 21 hidroxilază**	**Rezistenţa parţială la androgeni**	**Disgenezie gonadală XY**	**Defecte enzimatice în biosinteza testosteron**
Gonada palpabilă	–	+	+	+
Hiperpigmentare	+	–	–	–/+
Uter prezent	+	–	–/+	–
Stare generală alterată	–/+	–	–	–
Istoric familial	+	+	+	+
Facies dimorfic	–	–	–/+	–

Trăsături clinice la copilul cu organe genitale externe ambigue.

Trăsătura clinică	**Diagnostic diferenţial**	**Testele indicate**
Gonade nepalpabile Uter prezent Hiperpigmentare	Deficit 21-hidroxilază Deficit 11β-hidroxilază	17 OH progesteron plasmatic
Gonadă (gonade) palpabile Uter absent Istoric familial	Rezistenţa parţială la androgeni Defect enzimatic în biosinteza testosteron	Cariotip Test de stimulare la HCG Echografie pelviană Biopsie gonadală
Falduri labioscrotale asimetrice Gonadă (gonade) palpabile	Disgenezie gonadală mixtă Hermafroditism adevărat	Cariotip Biposie gonadă Echografie abdominală pelviană

Investigaţii pentru ambiguitate genitală.

Scanned with OKEN Scanner

C. ENDOCRINOLOGIA PARTURIȚIEI

I. Endocrinologia sarcinii

În cadrul modificărilor morfofuncţionale ale organismului matern în sarcină, se produce o veritabilă inundare hormonală. La aceasta contribuie atât glandele endocrine materne, cât şi fătul şi placenta, organ propriu gestaţiei.

Glandele endocrine şi, în special, hipofiza, suferă un proces de hipertrofiere, căreia îi corespunde hiperfuncţia, o secreţie hormonală în exces.

Pe de altă parte, şi fătul are un rol important în endocrinologia sarcinii.

Într-adevăr, există mecanisme prin care fătul poate influenţa sau controla mediul în care se dezvoltă.

Căile prin care un făt poate influenţa propria sa creştere şi dezvoltare implică o varietate de mesaje, transmise, de multe ori, prin hormoni.

Mesagerii endocrini proveniţi de la produsul de concepţie pot afecta procesele metabolice, fluxul sanguin utero-placentar şi diferenţierea celulară. Mai mult, un făt poate semnaliza că doreşte şi este pregătit să părăsească uterul prin iniţierea declanşării hormonale a travaliului. Placenta, organ propriu gestaţiei, trebuie considerată o veritabilă glandă endocrină. La nivelul placentei, trofoblastul este alcătuit din două straturi principale: sinciţiotrofoblastul şi citotrofoblastul.

Dacă sinciţiotrofoblastul este sediul principal al sintezei hormonale şi proteice, hormonii de eliberare (*releasing hormones*), neurohormonii, inhibina şi activina sunt produşi ai citotrofoblastului.

- **Funcţia hormonală a placentei**

La nivelul placentei, se sintetizează numeroşi hormoni, care fac ca placenta să fie o veritabilă glandă endocrină. Hormonii placentari se pot împărţi în două mari grupe:

1. hormonii proteici (peptidici);
2. hormonii steroizi.

Scanned with OKEN Scanner

Hormonii proteici

a. Dintre hormonii proteici, cel mai important este hormonul gonadotrop corionic (HCG), o glicoproteină cu greutate moleculară de 30.000. Secretat de sinciţiotrofoblast încă din prima săptămână a vieţii intrauterine (7-8-a zi), secreţia sa creşte rapid, ajungând ca, în luna II, III să fie secretat în concentraţie de 40-100000 UI/litru. După luna a IV-a secreţia sa scade, pentru ca în ultimele două trimestre de sarcină să ajungă la 10% din concentraţia sa maximă, valorile eliminărilor urinare fiind deci de 4000 – 10000 UI/litru (fig. 45).

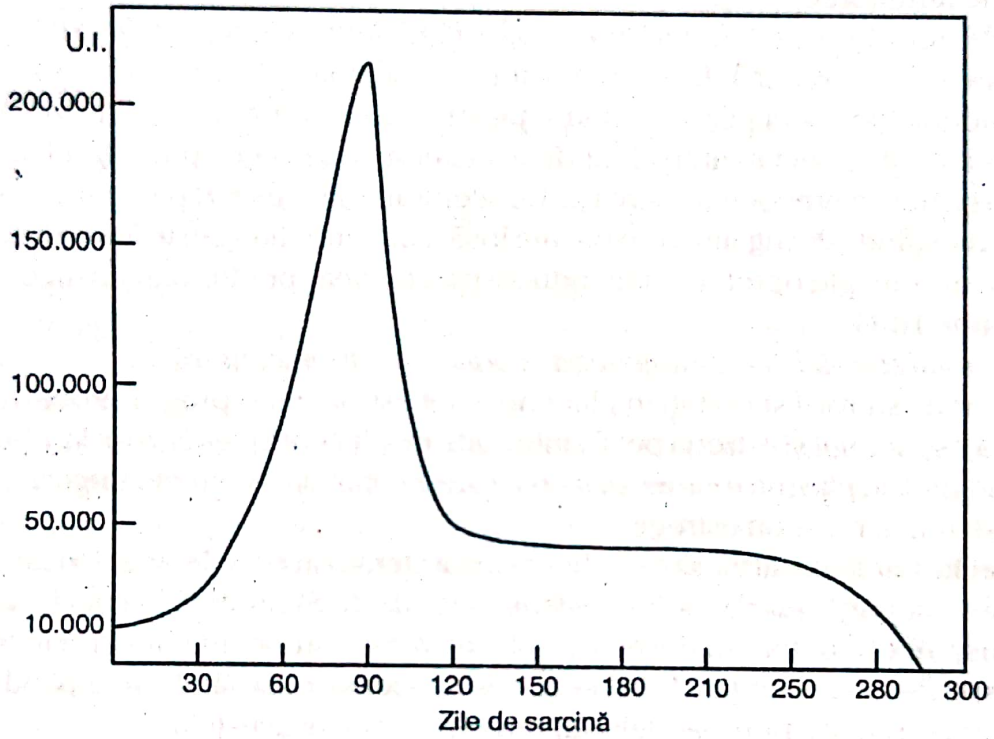


Fig. 45. Curba de eliminare a H.C.G. (Spitalul Polizu, Bucureşti – D. Alessandrescu).

Pe prezenţa HCG în organismul matern se bazează diagnosticul biologic şi imunologic de sarcină, HCG fiind secretat încă de la debutul nidaţiei.

Rolul HCG este multiplu:

- menţine corpul galben de sarcină, având deci acţiune luteotropă; în doze mari are o acţiune luteinizantă şi foliculostimulantă;
- intervine în diferenţierea gonadei masculine şi a secreţiei de testosteron;
- are o acţiune imunodepresoare maternă, opunându-se rejectării oului.

b. Al doilea hormon proteic este hormonul lactogen placentar (HPL), fiind denumit şi hormon corionic somato-mamotrop (HCS).

Este secretat de sinciţiotrofoblast începând din săptămâna 6-8 de sarcină, secreţia sa crescând progresiv începând din săptămâna 20-24 de sarcină, ca, după săptămâna 30-33 de sarcină până la termen, secreţia să se menţină în platou, 5-10 gamma la litru.

Are următoarele acţiuni biologice:

- rol metabolic, favorizând creşterea fătului prin stimularea hormonului de creştere hipofizar; mobilizează grăsimile de depozit şi este hiperglicemiant, producând o creştere a glucozei, acţiune antagonistă insulinei;

- acţiune luteotropă, în sinergie cu HCG;
- acţiune mamogenetică, extractele de placentă în condiţii de experiment, la animale, producând creşterea şi dezvoltarea glandei mamare.

c. Proteinele specifice de sarcină, cu acţiune insuficient cunoscută, a căror dozare este mai puţin specifică sunt:

- PAPP (*Pregnancy Associated Plasma Protein*);
- PP (proteine placentară), 5, 10, 11 şi 12, care nu sunt detectate decât în ţesuturile placentare, care sunt produse de sinciţiotrofoblast începând cu săptămâna a 10-a de amenoree;
- PS Beta-1 G sau SPA (*Pregnancy Specified Beta-1 Glycoprotein*) SP 1 (*Specific Pregnancy Glycoprotein*). Este sintetizată de sinciţiotrofoblast şi dozarea acesteia radioimunologică, sanguină şi urinară permite detectarea sa în urină la 20 de zile după fecundaţie, deci înainte chiar de instalarea amenoreei, permiţând, astfel, un diagnostic foarte precoce de sarcină. Concentraţia sa creşte rapid, până la sfârşitul sarcinii atingând 200 mg/litru. Din păcate însă, concentraţia sa este foarte fluctuantă, dozarea acestei glicoproteine făcându-se practic doar pentru diagnosticul sarcinii indusă prin HCG.

Hormonii steroizi. Steroidogeneza în unitatea fetoplacentară

Hormonii steroizi secretaţi în placentă sunt estrogenii şi progesteronul.

Dacă estradiolul şi estrona pot fi sintetizate de placentă plecând de la 17-cetosteroizii conţinuţi în plasma mamei, placenta este incapabilă să secrete singură estriolul, cel de al treilea hormon estrogen.

Aspectul particular al biosintezei hormonilor steroizi în cursul sarcinii a fost precizat relativ recent graţie lucrărilor lui Cassmer, Frandsen, Simmer şi în special ale prof. Diczfalusy. Aceşti autori au dovedit că placenta este un organ endocrin incomplet, care nu poate realiza singură biosinteza hormonilor steroizi, fătul participând în mod activ în acest proces, prin glandele suprarenale şi ficatul acestuia.

Scăderea eliminării urinare de estriol în sarcinile cu feţi anencefalici şi stabilirea unei corelaţii între atrofia corticosuprarenalei fetale şi nivelul foarte scăzut al estrogenilor, sugerează că suprarenalele fetale sunt glande endocrine active şi în timpul vieţii intrauterine.

Dar nici suprarenala fetală nu este un organ endocrin complet, ca şi placenta de altfel, capacitatea lor de sinteză a hormonilor steroizi completându-se reciproc, lucru dovedit de Diczfalusy şi Simmer prin perfuzii de organe fetale şi placentare izolate. În acelaşi timp, echipamentul enzimatic al celor două sectoare, fetal şi placentar, diferă, absenţa în placentă a unor reacţii în cursul etapelor metabolice ale hormonilor steroizi stând la baza conceptului unităţii fetoplacentare, preconizat de E. Diczfalusy.

Sinciţiul conţine o serie de enzime pe care nu le conţine corticosuprarenala (de exemplu, enzimele de aromatizare care transformă primul inel în inel benzen care stă la baza structurii estrogenilor) şi invers, completându-şi astfel acţiunea.

De subliniat faptul că unitatea fetoplacentară devine mai importantă după primul trimestru de sarcină, când asistăm şi la o dezvoltare ascendentă progresivă a sistemelor structurale şi enzimatice ale acestei unităţi.

Aşadar, unitatea fetoplacentară, pe lângă compartimentul matern, este formată din:

Scanned with OKEN Scanner

- compartimentul placentar de la nivelul sinciţiului;
- compartimentul fetal realizat de corticosuprarenalele şi ficatul fătului.

Datorită concentraţiei ridicate de estriol cât şi din cauza metabolismului său particular, acesta este considerat ca hormonul estrogen dominant în sarcină. Etapele sintezei estriolului sunt următoarele:

- punctul de plecare pentru sinteza estriolului este colesterolul luat ca atare din circulaţia maternă;
- în placentă, colesterolul este schimbat de către o desmolază care-l transformă în pregnenolon;
- pregnenolonul trece apoi în corticosuprarenalele fetale, unde este convertit în 17-OH pregnenolon. Acesta va fi transformat în dehidroepiandrosteron (DHEA) care trece în circulaţia fetală.

Trecând în ficatul fătului, DHEA suferă două transformări:

- hidroxilare în C16 în 16-alfa-dehidroepiandrosteron (16-alfa-DHEA);
- sulfatare (legare de radical sulfat) trecând în sulfat de 16-alfa-DHEA, precursorul principal al estriolului.

Aceste două transformări sunt necesare deoarece:

- în compartimentul matern şi placentar nu există enzime de 16-alfa-hidroxilare;
- sulfatarea este necesară pentru solubilizarea acestui produs în scopul unei circulaţii mai uşoare;
- 16-alfa-DHEA sulfat trece în compartimentul placentar unde, iniţial, se desulfatează, transformându-se în 16-alfa-DHEA; acesta trece apoi în 16-alfa-androstendion care este aromatizat şi transformat în 16-alfa-hidroxiestronă.

16-alfa-hidroxiestrona este redusă de o reductază placentară în estriol. Estriolul trece în compartimentul matern, unde este glucuronoconjungat la nivelul ficatului şi se elimină ca atare prin rinichi (fig. 46).

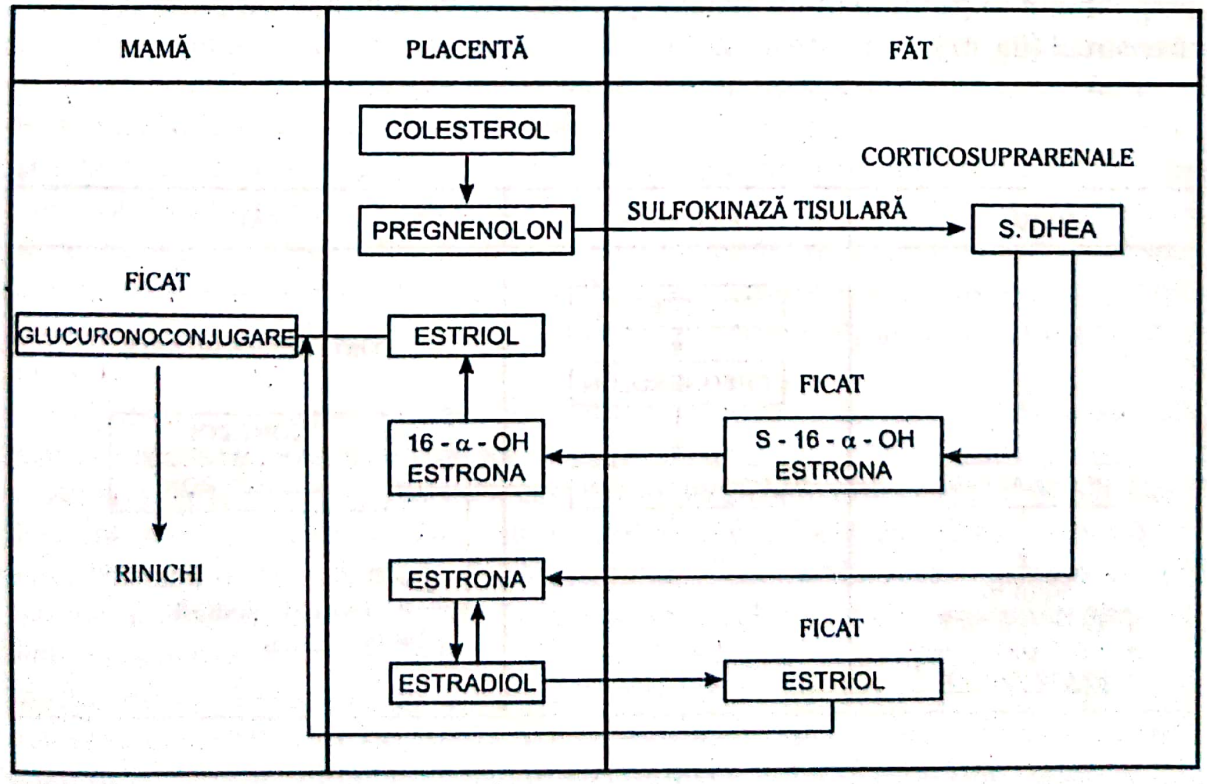


Fig. 46. Biosinteza estrogenilor (după Merger).

Valorile eliminărilor de estrogeni totali în sarcină sunt ridicate, de sute şi mii de ori faţă de valorile constatate în timpul ciclului menstrual. Astfel:

- în prima parte a ciclului menstrual 20 gamma/zi/l urină;
- în a 14-a zi, 120 gamma/zi/l urină;
- în ultimul trimestru de sarcină 50-75000 gamma/zi/l urină, cu predominanţa estriolului.

În sângele matern, valorile estriolului sunt între 6-24 ng/ml, valori cu mult superioare celor din timpul ciclului menstrual: 0,1 – 0,3 ng/ml.

În cursul ultimului trimestru de sarcină, dozarea estriolului poate aprecia creşterea şi vitalitatea fătului, între cantitatea de estriol şi dezvoltarea fătului existând o strânsă legătură şi cu valoare prognostică de viabilitate a fătului.

Progesteronul este secretat de către sinciţiotrofoblast prin scindarea colesterolului în pregnenolon de către o dehidrogenază, apoi pe cale directă se ajunge la progesteron. Progesteronul va trece apoi atât în organismul matern, cât şi în cel fetal.

În organismul matern va fi metabolizat şi eliminat prin urină sub formă de pregnandiol.

În organismul fetal, în corticosuprarenalele acestuia există substanţe intermediare din care sunt sintetizaţi hormonii corticoizi. La fel, progesteronul are şi o acţiune de supleere a hormonilor corticosuprarenalei fetale, a cortizolului, în viaţa intrauterină sinteza de cortizol fetal fiind în cantitate mică.

Valorile eliminărilor de pregnandiol cresc progresiv până la termen (60-80 mg/zi/l urină în ultimul trimestru de sarcină) şi scad în momentul declanşării travaliului.

Valorile sunt net ridicate peste cele constatate în timpul ciclului menstrual: 1 mg pregnandiol în prima parte a ciclului şi 3 mg/zi/l urină în a doua parte a ciclului menstrual (fig. 47).

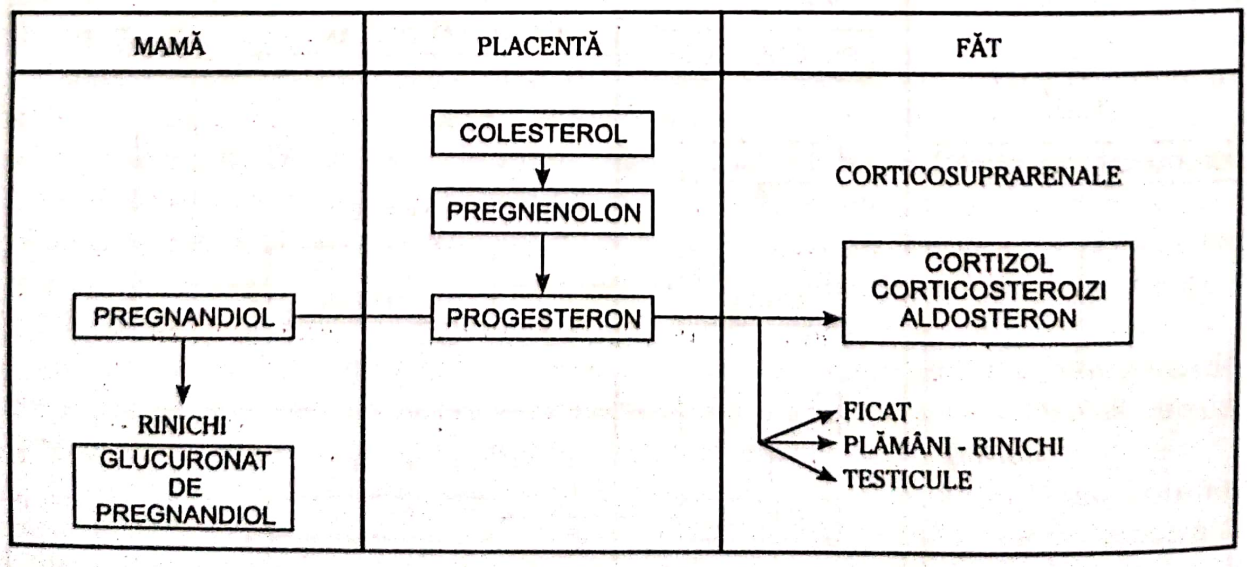


Fig. 47. Biosinteza progesteronului (după Merger).

Cantitatea de progesteron este în relaţie strânsă cu creşterea şi funcţionalitatea placentei, de unde şi folosirea dozării pregnandiolului urinar ca indice al activităţii placentei (insuficienţă placentară) în timp ce estriolul dă indicaţii asupra dezvoltării şi viabilităţii fetale.

Alţi hormoni sintetizaţi de placentă

Relaxina este o peptidă hidrosolubilă care acţionează asupra ţesutului conjunctiv al simfizei pubiene, depolimerizând mucoproteinele din substanţa fundamentală şi concurând la instalarea sindromului de relaxare dureroasă de simfiză.

Deşi prezenţa ei nu a fost dovedită la om ci numai la animale, prin analogie cu ceea ce se întâmplă la animale, se presupune că relaxina este secretată de placenta umană.

Prostaglandinele sunt acizi graşi nesaturaţi cu 20 atomi de carbon, derivaţi ai acidului prostanoic. Sunt prezente în toate ţesuturile, dar mai ales în placentă, lichid amniotic, cordonul ombilical şi în pereţii vaselor sanguine.
Prostaglandinele au acţiune stimulativă pe miometrul gravid (în special PGF2 alfa), sensibilitatea acestuia crescând cu vârsta gestaţiei.

EPF sau **factorul imunosupresor de sarcină**: detecţia sa în serul matern poate fi pozitivă la mai puţin de 24 ore după un raport fecundant, totuşi dozarea este dificilă şi specificitatea foarte ineficientă.

Hormonii de eliberare. Placenta umană conţine numeroşi hormoni de eliberare (*releasing hormones*) şi de inhibare (*inhibiting hormones*), cum ar fi: hormonul de eliberare a gonadotropinei (GnRH), hormonul de eliberare a corticotropinei (CRH), hormonul de eliberare a tireotropinei (TRH) şi somatostatina.

GnRH imunoactiv este localizat în citotrofoblast.

Există dovezi care arată că GnRH placentar reglează steroidogeneza la acest nivel şi eliberarea de prostaglandine şi HCG. Cea mai mare cantitate de GnRH este sintetizată la începutul sarcinii, când şi citotrofoblastul este mai dezvoltat şi secreţia de HCG este maximă. CRH este sintetizat în citotrofoblast şi în membranele fetale şi deciduă. Producerea sa este reglată de steroizi, este micşorată de progesteron şi, spre deosebire de acţiunea de feed-back negativ de la nivelul hipotalamic, este crescută de glucocorticoizi. În schimb, la fel ca la nivelul hipotalamusului, CRH-ul placentar mai este reglat de numeroase neuropeptide: vasopresina, norepinefrina, angiotensina II, ocitocina. Eliberarea de CRH este stimulată, de asemeni, de activină şi este inhibată de inhibină. Nivelurile CRH cresc progresiv, atingând maximum la termen.

Cât priveşte TRH şi hormonul de eliberare a hormonului de creştere, au un rol fiziologic incomplet elucidat până în prezent (383).

Alfafetoproteina (AFT) este o glicoproteină cu 590 aminoacizi şi 4% glucide, derivată în cea mai mare parte din ficatul fetal (AFP din circulaţia maternă) şi parţial din sacul vitelin (AFP din lichidul amniotic). Rolul AFP nu se cunoaşte exact, este posibil să servească ca transportor proteic al hormonilor steroizi în sângele fetal. Nivelul maxim al AFP fetal se constată în primul trimestru de sarcină, ca după săptămâna 32 să scadă rapid. Cât priveşte nivelul în sângele matern, AFP este mult mai scăzută decât la făt. Deoarece AFP este concentrată în sistemul nervos central fetal, orice contact direct anormal al SNC fetal cu lichidul amniotic (defecte ale tubului neural) se soldează cu niveluri crescute ale AFP în lichidul amniotic. De

Scanned with OKEN Scanner

aici, şi folosirea AFP alături de HCG şi estriolul neconjugat din serul matern, între săptămânile 16-18 de gestaţie, ca markeri în protocolul de screening pentru depistarea defectelor de tub neural (383).

Prolactina. În timpul sarcinii, prolactina se sintetizează în 3 organe: hipofiza maternă, hipofiza fetală şi uter.

Endometrul necesită prezenţa progesteronului pentru a iniţia sinteza prolactinei; la nivelul miometrului, progesteronul inhibând sinteza acesteia. Prolactina derivată din deciduă este sursa prolactinei din lichidul amniotic, iar cea din circulaţia fetală îşi are originea în hipofiza fetală. Prolactina decidială este transportată prin membrane printr-un proces ce necesită starea intactă a amniosului şi corionului cu decidua aderentă. Concentraţiile prolactinei din lichidul amniotic evoluează paralel cu cele serice materne până în săptămâna a 10-a a sarcinii, cresc până în săptămâna 20, apoi scad. Ca funcţie, prolactina decidială ar putea fi implicată în reglarea fluidelor, electroliţilor şi lichidului amniotic.

Citokinele şi factorii de creştere. Placenta sintetizează şi numeroase proteine care intră în structura normală a celulelor din întregul organism. Producerea locală placentară de citokine ar avea rol important în creşterea embrionului şi în răspunsul imun matern, esenţial pentru supravieţuirea sarcinii.

Interleukina – 1β se produce în endometrul decidualizat, iar factorul de stimulare a coloniilor-1 (CSF-1) este sintetizat atât în deciduă, cât şi în placentă. Placenta mai produce şi interleukina-6, ambele interleukine stimulând eliberarea de HCG, prin activarea receptorilor interleukinei-6. La aceasta contribuie şi factorul de necroză tumorală (TNF-α).

Factorii de creştere insulin-like, IGF-1 şi IGF-II, sunt implicaţi în creşterea şi dezvoltarea fătului, reglând transferul de substanţe nutritive prin placentă către făt. Proteinele de legare ale IGF (IGF-BP-IGF *binding protein*) transportă IGF în circulaţie şi protejează IGF împotriva metabolizării, sarcina fiind caracterizată printr-o creştere a nivelurilor materne ale IGFBP-1.

IGFBP-1 este, de fapt, proteina placentară–12, o proteină decidială care este reglată de progesteron.

Factorul de creştere epidermal (EGF) este sintetizat de sinciţiotrofoblast, fiind un important factor mitogen. În placentă s-au mai izolat şi alţi factori de creştere, implicaţi, probabil, în procesele de proliferare şi creştere asociate cu sarcina: factorul de creştere placentar, factorul de creştere al fibroblastelor, factorul de creştere al nervilor şi factorul transformator al creşterii (383).

Inhibina şi activina. Inhibina şi activina secretate la începutul sarcinii de către placentă intervin în embriogeneză şi în răspunsul imun local. Inhibina este produsă la nivelul sinciţiotrofoblastului, sinteza acesteia fiind stimulată de PGE_2 şi $PGF_2\alpha$. Activina şi inhibina au o acţiune similară cu cea din foliculul ovarian, fiind reglatorii placentari ai producerii de GnRH, HCG şi steroizi. În timp ce activina stimulează, inhibina inhibă sinteza GnRH, HCG şi steroizilor.

Opiaceele endogene. În sarcină, lobul intermediar al hipofizei materne este o sursă importantă de endorfine circulante. Totuşi, ca răspuns la acţiunea CRH, sinciţiotrofoblastul produce toţi produşii metabolici ai proopiomelanocortinei (POMC), inclusiv β-endorfina şi encefalinele. Nivelurile materne sanguine ale opiaceelor endogene cresc pe măsură ce sarcina progresează, atingând valori

maxime în timpul travaliului. Aceasta sugerează că opiaceele endogene au un rol de agent analgezic natural în timpul travaliului şi naşterii, având şi alte funcţii: inhibarea ocitocinei, vasopresinei şi gonadotropinelor şi promovarea secreţiei de prolactină (383).

Prorenina. Prorenina, precursorul inactiv al reninei este produsă şi în corion, având o concentraţie crescută în lichidul amniotic. Până în prezent, nu se cunoaşte încă rolul exact în creşterea şi dezvoltarea embrionului.

Peptida natriuretică atrială (ANP). ANP, derivat din ţesutul atrial uman, circulă ca un hormon, având o puternică acţiune natriuretică, diuretică şi relaxantă a musculaturii netede.

Nivelurile mai ridicate în partea arterială a cordului sugerează că ANP este un hormon circulant la făt (383).

EPF au proprietăţi imunosupresive, fiind prezent în plachetele sanguine, rolul exact al acestora nefiind încă precizat.

Alte proteine. Proteina endometrială asociată progesteronului, cunoscută şi sub denumirea de proteină placentară 14, este produsă în deciduă, rolul acesteia nefiind încă precizat (383).

Proteina placentară 12, secretată de deciduă sub influenţa progesteronului, este, de fapt, proteina de legare a IGF (IGF-BP-IGF *binding protein*). Această proteină transportă IGF în circulaţie şi-l protejează împotriva metabolizării.

Hormonul de creştere corionic uman. Este secretat de sinciţiotrofoblast în circulaţia maternă, în circulaţia fetală nefiind detectabil prin tehnicile actuale. Până în prezent se cunosc puţine date despre acest hormon şi rolul său fiziologic, el contribuind, probabil, la reglarea nivelului IGF-1 în circulaţia maternă.

Tireotropina corionică umană (HCT). Este o glicoproteină prezentă în cantităţi foarte mici în placenta umană, care se deosebeşte de alte glicoproteine prin faptul că nu conţine subunitatea comună α. O altă substanţă placentară tireotropă ar fi HCG, dotată cu aproximativ 1/4000 din activitatea tireotropă a TSH uman. Iată de ce, uneori, pacientele cu boala trofoblastică pot prezenta hipertiroidism, la care, însă, pot contribui şi alţi factori.

Adrenocorticotropina corionică umană. Sinteza placentară de ACTH la nivelul sinciţiotrofoblastului este consecinţa stimulării de către CRH sintetizat la nivelul citotrofoblastului. ACTH şi CRH placentar ar creşte activitatea suprarenală maternă pentru a asigura elementele necesare steroidogenezei, colesterolul şi pregnenololul (383).

În placentă s-au pus în evidenţă şi ocitocina şi vasopresina. De asemenea, placenta secretă numeroase enzime, aproximativ 60 (desmolaze, reductaze, enzime de aromatizare), dintre care ocitocinoza descompune ocitocina şi îi opreşte acţiunea pe uterul gravid. Ocitocina poate fi dozată seric ca test de activitate a placentei.

Scanned with OKEN Scanner

II. Determinismul travaliului

Motto: „este dificil de găsit un alt proces fiziologic în care cunoştinţele noastre să fie atât de limitate cum este declanşarea naşterii la specia umană"
Prof. Graham C. Liggins

Generalităţi. Travaliul sau naşterea reprezintă totalitatea fenomenelor care conduc la expulzia fătului viabil şi a anexelor sale în afara filierei pelvigenitale.

Înainte de termenul viabilităţii fătului (înainte de 6 luni pline), expulzia produsului de concepţie este denumită avort.

Naşterea se numeşte prematură când are loc în cursul lunii a VII-a, a VIII-a şi a IX-a de sarcină şi este considerată la termen când are loc la sfârşitul lunii a IX-a (în jur de 270 de zile de sarcină).

După condiţiile în care se desfăşoară, naşterea poate fi normală, fiziologică sau eutocică, în opoziţie cu naşterea anormală, patologică sau distocică.

Travaliul este fiziologic când progresiunea lui regulată nu întâmpină dificultăţi, când se termină spontan în limite normale şi când nu determină complicaţii pentru mamă şi făt.

Travaliul sau naşterea cuprinde 4 perioade: perioada de dilatare a colului, perioada de expulzie a fătului, perioada de expulzie a placentei, delivrenţa şi perioada de lăuzie imediată (primele 2 ore după naştere).

În mod curent se obişnuieşte a încadra în travaliul propriu-zis doar fenomenele care conduc la expulzia fătului; expulzia placentei şi a membranelor, punând probleme fiziologice, clinice şi terapeutice diferite, este denumită delivrenţă.

Fenomene premonitorii travaliului la nivelul colului. Dacă în afara sarcinii, dilatarea colului nu este posibilă, acesta având o rezistenţă elastică, în timpul gestaţiei colul se înmoaie, se ramoleşte progresiv, fenomenul fiind maximum în ultimele două săptămâni de gestaţie. Determinismul acestor modificări cervicale este incomplet elucidat. Clasica imbibiţie de sarcină poate avea ca efect rarefierea fibrelor conjunctive şi musculare, în special a fibrelor conjunctive care sunt disociate.

Un mecanism proteolitic rămâne ipotetic. Un rol important pare să-l aibă relaxina, a cărei acţiune poate fi potenţată de steroizii placentari, acţionând asupra colagenului de la nivelul colului, procesele de depolimerizare de la acest nivel conducând la ramolirea colului. În ultimul timp se acordă o importanţă deosebită prostaglandinelor care determină supleţea specială a colului, producând colul moale, „copt" după autorii anglo-saxoni. Această supleţe specială, alături de dimensiunile colului, constituie elementele de prognostic pentru estimarea şanselor declanşării travaliului în diferitele încercări (Bishop, Burnett) de apreciere a maturităţii colului. Şi vaginul este mai suplu, mai extensibil ca de obicei – probabil tot sub influenţa hormonală.

Scanned with OKEN Scanner

- **Factorii hormonali care intervin în declanşarea travaliului**

Factorii care intervin în determinismul travaliului, în mecanismul de declanşare a acestuia, sunt încă necunoscuţi.

Numeroasele teorii propuse pentru explicarea determinismului travaliului reflectă complexitatea mecanismelor iniţiatoare incriminate şi insuficienţa cunoştinţelor în acest domeniu, reprezentând doar simple ipoteze.

De dată relativ recentă, declanşarea travaliului a fost atribuită modificărilor hormonale materne, reprezentate de scăderea progesteronului (teoria progesteronică) şi creşterea ocitocinei (teoria ocitocinică).

Prima teorie, formulată experimental de Courrier şi susţinută la om de Csapo, admite că muşchiul uterin este intrinsec activ, dar că această activitate este blocată de progesteron: scăzând concentraţia acestui hormon, uterul îşi reia activitatea contractilă.

A doua teorie, ocitocinică, aparţinând lui Caldeyro Barcia şi şcolii din Montevideo, consideră că muşchiul uterin este intrinsec inactiv, dar că augmentarea secreţiei de ocitocină de către regiunea hipotalamo-hipofizară maternă face ca muşchiul uterin să devină activ.

Astăzi se admite că determinismul travaliului este mult mai complex, în declanşarea travaliului intervenind numeroşi factori, din domenii foarte diferite, factori care evoluează paralel.

Dacă aceste fenomene nu se derulează de o manieră regulată şi normală, se ajunge fie la întreruperea sarcinii, fie dimpotrivă, la prelungirea anormală a stării de graviditate.

În prezent, se consideră că în determinismul travaliului intervine un cumul de factori structurali, hormonali, nervoşi, nutriţionali, circulatorii etc., care variază ca pondere de la o gravidă la alta. Cercetări moderne consideră că naşterea la termen reprezintă o ieşire de sub incidenţa unor factori inhibitori care acţionează pe parcursul sarcinii, mai mult decât un proces activ mediat de stimuli uterini. Într-adevăr, date experimentale au arătat că fragmente de fibre musculare uterine, plasate în soluţii saline izotone, se contractă spontan şi puternic fără intervenţia vreunui alt stimul.

Fenomenele care intervin în declanşarea travaliului sunt variate:

- fenomene imunologice, antrenând respingerea oului de către organismul matern, în special ca urmare a dispariţiei proceselor imunologice speciale – toleranţa imunologică şi facilitarea imunologică;
- fenomene hemodinamice, antrenând o modificare a circulaţiei utero-placentare;
- fenomene biochimice, constând din creşterea proteinelor contractile de tip actomiozină;
- fenomene pur mecanice, ca distensia uterului, în special a zonei segmentare şi cervicale;
- fenomene psihice, puţin cunoscute;
- fenomene hormonale, cele mai importante fiind de origine maternă, placentară şi fetală.

Scanned with OKEN Scanner

Într-adevăr, în declanşarea travaliului participă în grade şi secvenţe diferite, factori materni, fetali şi placentari, iar survenirea unei modificări patologice la nivelul uneia dintre aceste verigi va afecta atât evoluţia sarcinii, cât şi declanşarea şi desfăşurarea travaliului.

Cele mai numeroase şi mai importante elemente hormonale, implicate în determinismul travaliului, de origine maternă, placentară şi fetală, sunt prezentate în tabelul de mai jos; ele sunt de origine:

- maternă: ocitocina şi prostaglandinele;
- placentară: estrogenii şi progesteronul;
- fetală: hormonii suprarenalieni şi posthipofizari.

	Teoria clasică	Teoria actuală
Placenta	Progesteron	Progesteron Estrogeni
Mamă	Ocitocină	Ocitocine Prostaglandine
Făt		Suprarenale Ocitocină

Declanşarea spontană a travaliului
(după M.P. Lerat – J. Gyn. Obst. Biol. Reprod. 1978).

Pentru a înţelege procesele hormonale biomoleculare şi fiziologice, modul în care aceşti factori intervin în determinismul travaliului, s-a hotărât, prin consens, ca fenomenele uterine legate de naştere să fie împărţite în 4 faze: 0, 1, 2 şi 3.

Împărţirea s-a făcut ţinând cont de modificările adaptative şi funcţionale ale uterului, caracteristice fiecărei faze, într-o succesiune cronologică riguroasă de la o fază la alta.

UTEROTROPINE		UTEROTONINE	
Faza 0	Faza 1	Faza 2	Faza 3
Absenţa contracţiilor uterine	Pregătirea uterului pentru travaliu	Travaliul activ	Involuţia uterină

Fazele uterine ale naşterii (după Williams, Obstetrics 1993).

Faza 0 este preludiul naşterii, în care musculatura netedă uterină este liniştită, colul este rigid, închis.

Această perioadă de linişte uterină, prezentă la 90-95% din sarcini, se întinde pe o durată de 36-38 săptămâni. În această perioadă se produc multiple adaptări funcţionale materne, precum şi maturizarea organelor esenţiale ale fătului. Faza 0 uterină este preludiul la iniţierea naşterii, caracterizând starea normală a uterului în timpul primelor 36-38 săptămâni de sarcină.

Toate sistemele care permit, facilitează şi promovează contractilitatea miometrială şi înmuierea colului sunt inoperante în timpul acestei faze a naşterii.

Scanned with OKEN Scanner

La sfârşitul acestei perioade de linişte uterină, uterul trebuie să se trezească. Miometrul trebuie să fie pregătit pentru a genera contracţii uterine coordonate suficient de puternic pentru a produce dilatarea cervixului şi progresiunea fătului prin filiera pelvigenitală.

Faza 1 este perioada de timp în care se realizează pregătirea uterului pentru travaliu, când se produc modificările funcţionale la nivelul colului şi miometrului: înmuierea, coacerea colului şi creşterea frecvenţei contracţiilor uterine, care devin dureroase.

Faza 1 depinde de suspendarea fazei 0.

Faza 2 este perioada travaliului activ, în care contracţiile uterine produc dilatarea colului, progresiunea fătului prin filierea pelvigenitală şi naşterea acestuia în final.

Faza 3 este faza în care se produc involuţia uterului şi restabilirea fertilităţii.

Dacă în faza 1 acţionează substanţele uterotropine, în faza a 2-a şi a 3-a a naşterii intră în joc substanţele uterotonine.

De subliniat că uterotoninele pot fi în acelaşi timp sau pot acţiona şi ca uterotropine, ca de exemplu prostaglandinele.

Uterotropinele sunt substanţe care determină „trezirea uterului" prin acţiunea asupra miometrului şi cervixului, permiţând sinteza elementelor funcţionale care pregătesc miometrul pentru travaliu (Casey şi McDonald, 1988, citaţi de Cunningham – 1993).

Elementele funcţionale care pregătesc miometrul pentru travaliu sunt cele care facilitează contracţia miometrală, ca *Gap jonctions* şi receptorii ocitocinici, dar şi substanţele care sunt importante pentru realizarea hipertrofiei celulelor miometriale, cum ar fi hormonii steroizi şi factorii de creştere.

Tranziţia de la faza 0 la faza 1 necesită acţiunea uterotropinelor care au ca efect suspendarea fazei 0.

În schimb în faza 2, faza travaliului activ, şi în faza 3, de involuţie uterină, intră în acţiune uterotoninele.

Uterotoninele, ca prostaglandinele, ocitocina şi endotelina 1, sunt substanţe care determină contracţia fibrelor musculare netede uterine. Uterotoninele acţionează direct asupra fibrei musculare uterine, determinând contracţia acesteia, prin creşterea intracelulară (citoplasmatică) a concentraţiei calciului.

Unele uterotonine pot fi sintetizate la nivelul uterului şi pot acţiona printr-un mecanism autocrin (influenţând celulele din vecinătate) sau paracrin (influenţând celulele mai îndepărtate). Alte uterotonine pot fi produse în ţesuturi extrauterine şi acţionează printr-un mecanism endocrin, ajungând la nivelul uterului prin intermediul circulaţiei sangvine materne (Casey şi McDonald, 1988, citaţi de Cunningham, 1993).

- **Faza 0 a naşterii**

Atât cât se cunoaşte astăzi, progesteronul este principalul mediator al fazei 0 a naşterii.

Faza 0 a naşterii se realizează printr-o activitate foarte bine coordonată, care determină:

Scanned with OKEN Scanner

a. inhibarea, scăderea responsivităţii contractile a celulei miometriale;
b. limitarea accesibilităţii uterotoninelor la miometru;
c. limitarea severă a propagării semnalelor contractile miometriale.

Scăderea responsivităţii contractile miometriale. Una dintre căile importante de reglare a calciului în celula miometrială este dependentă de pompele de calciu, atât de la nivelul membranei plasmatice, cât şi a reticulului sarcoplasmatic, care fac parte din sistemul de extruzie a calciului ATP-ază-dependent.

Astfel, pompa de calciu membranară elimină calciul din celule în fluidul extracelular, în timp ce pompa de calciu ATP-azică de la nivelul reticulului sarcoplasmatic transportă calciul citoplasmatic către reticulul sarcoplasmatic, unde este sechestrat, probabil cu ajutorul unei proteine de legare a calciului, cum este calsechestrina (101).

Aşadar, scăderea responsivităţii contractile miometriale în timpul fazei 0 se realizează prin: extruzia, ieşirea calciului din celulă, sechestrarea acestuia în reticulul endoplasmatic sau prin creşterea capacităţii de legare a acestuia cu ajutorul unei proteine. Aceste fenomene sunt, probabil, steroid-dependente, steroizii sexuali acţionând direct sau indirect.

Limitarea accesibilităţii uterotoninelor la miometru, degradarea uterotoninelor. În faza 0 există o creştere deosebit de intensă a activităţii enzimelor care degradează uterotoninele:

- prostaglandindehidrogenaza (PGDH) pentru prostaglandine;
- enkefalinaza pentru endotelină;
- ocitocinaza pentru ocitocină;
- PAF – acetilhidrolaza pentru PAF (factor activator plachetar);
- diaminoxidaza pentru histamină;
- cathecol-o-metil-transferaza (COMT) pentru histamină;
- angiotensinaza pentru angiotensină.

Aceste enzime degradează uterotoninele atât la nivelul uterului, cât şi în plasmă sau eritrocite.

Astfel, PGDH şi enkefalinaza acţionează la nivelul endometrului, diaminoxidaza în deciduă, ocitocinaza în placentă, PAF – acetilhidrolaza în plasmă şi COMT, probabil, în eritrocite (101).

Activitatea acestor enzime este crescută prin acţiunea progesteronului, deci acţiunea progesteronului pentru menţinerea fazei 0 a naşterii pare a fi mediată prin creşterea capacităţii enzimelor în degradarea uterotoninelor.

Inhibiţia, limitarea severă a propagării stimulilor contractili la nivelul fibrelor miometriale. Propagarea stimulilor contractili la nivelul miometrului în timpul fazei 0 este sever limitată în timpul fazei 0, joncţiunile de tip *Gap jonctions* între celulele miometriale sunt rare, iar receptorii ocitocinici sunt foarte puţini ca număr.

Joncţiunile *gap* sunt canale transmembranare cuprinse între conexoni. Conexonul este un ansamblu hexagonal al unei conexiuni specifice (proteină *Gap jonctions*) care este legat simetric, „în oglindă", de un conexon de pe membrana celulei adiacente.

Aceste perechi de conexoni permit schimbul de molecule mici şi ioni între celule. Astfel, comunicarea între celulele cuplate permite trecerea curentului electric (cuplaj electric sau ionic) sau a metaboliţilor (cuplaj metabolic).

Scanned with OKEN Scanner

Cu alte cuvinte, aceste *Gap jonctions* sunt canale transmembranare cu structură proteică, între celulele miometriale, care permit propagarea stimulilor contractili, trecerea curentului electric.

La nivelul inimii şi miometrului, conexina-43 este principala proteină *Gap jonctions*.

La şobolan, tratamentul estrogenic promovează formaţiunile în *Gap jonctions* miometru (prin creşterea sintezei conexinei-43).

Administrarea simultană a antiestrogenilor previne creşterea sintezei proteinelor *Gap jonctions* indusă de estrogen (101).

Administrarea unui antiprogesteronic, cum ar fi Ru-486, determină la şobolancă dezvoltarea prematură a proteinelor *Gap jonctions*, travaliu prematur şi naşterea.

Se pare că progesteronul acţionează inhibând sinteza proteinelor *Gap jonctions*.

Cât priveşte receptorii ocitocinici (RO), uterul este refractar la inducerea travaliului în timpul fazei 0 a naşterii, chiar dacă se administrează i.v. ocitocină în cantităţi mici.

Aceasta se datorează faptului că populaţia RO în celulele miometriale în timpul fazei 0 a naşterii este săracă.

În timpul fazei 0, progesteronul acţionează la nivelul celulelor miometriale fie prin inhibarea sintezei RO, fie prin degradarea acestora, sau prin ambele mecanisme (101).

Pe plan biofizic, inhibarea sintezei proteinelor *Gap jonctions* şi a receptorilor ocitocinici de către progesteron se traduce printr-un efect de hiperpolarizare asupra potenţialului membranei celulare, care blochează conductibilitatea undei contractile, acesta constituind mecanismul intim de acţiune al acestui hormon.

În timpul fazei 0, la menţinerea perioadei de linişte uterină, este posibil să participe şi β-endorfinele şi prolactina. β-endorfinele de origine maternă şi fetală sunt secretate de insulele celulelor pancreatice, nivelurile sangvine crescând o dată cu evoluţia sarcinii. Maximul secreţiei este atins în sarcina la termen (3960 ± 637 pg/g), iar în compartimentul placentar se constată, de asemenea, concentraţii mari, de 4234 ± 840 pg/g. β-endorfinele inhibă secreţia de ocitocină având efect antireproductiv (313). Cât priveşte prolactina, aceasta este secretată intens în timpul sarcinii de către adenohipofiza maternă, hipofiza fătului şi deciduă, secreţia acesteia fiind stimulată de către HCG.

Prolactina deciduală transportată prin membrane ajunge în cavitatea amniotică, unde acţiunea sa este de a supresa sinteza prostaglandinelor şi de a intesifica maturarea pulmonară.

Dar iată care sunt **factorii inhibitori**, care acţionează în timpul fazei 0, cercetările actuale arătând că naşterea la termen reprezintă o ieşire de sub incidenţa acestor factori care îşi exercită acţiunea pe parcursul sarcinii:

FACTORI INHIBITORI CARE ACŢIONEAZĂ PE PARCURSUL SARCINII:

- **Progesteronul** – cel mai important factor, principalul mediator al fazei 0 a naşterii.
- **β endorfinele** – inhibă secreţia de ocitocină.
- **Oxidul nitric (NO)** şi activitatea crescută a **NO-sintetazei** înaintea travaliului, având acţiune miorelaxantă.

Scanned with OKEN Scanner

- **Peptidul legat de gena calcitoninei** – este cel mai puternic vasodilatator endogen şi poate inhiba contractilitatea miometrială (prin calea oxid nitric – GMPc).
- **Adrenomedulina** – miorelaxant produs de endoteliile vasculare şi celulele musculare netede (are niveluri crescute pe parcursul sarcinii).
- **Peptidul vasoactiv intestinal** –acţiune miorelaxantă în sarcină.
- **Gravidina** – proteină de 58 kda, izolată în lichidul amniotic în trimestrul al III-lea de sarcină, scade înainte de debutul travaliului; este un posibil inhibitor al eliberării acidului arahidonic.
- **Peptidul legat de parathormon (PTH-rP)** – este un puternic relaxant al musculaturii netede, în concentraţii fiziologice putând inhiba contracţiile uterine declanşate de ocitocină; rol neclar în declanşarea travaliului, dar s-a demonstrat că nivelurile sale se prăbuşesc brusc înainte de declanşarea travaliului.
- **HCG** – pare a acţiona prin intermediul proteinei G alfa s, favorizând relaxarea uterină.
- **Relaxina** – menţine liniştea uterină indirect, prin sinteza de prostaciclină miometrială; rol important la nivel cervical; secundar implicată şi în ruperea membranelor.
- **Proteina G alfa s** – puternic relaxant muscular prin creşterea AMPc şi scăderea Ca^{2+}.
- **Prolactina deciduală** – inhibă secreţia locală de prostaglandine, deşi după unii autori ar stimula secreţia acestora.
- Eliberarea de către membranele fetale a unui factor inhibitor al contracţiei miometriale, care acţionează specific pe locusul dihidropiridinei la canalele de calciu tip L.

Cervixul în timpul fazei 0 a naşterii. După cum miometrul rămâne liniştit, cervixul trebuie să rămână rigid şi închis. Menţinerea competenţei cervixului, precum şi a integrităţii sale structurale sunt esenţiale pentru faza 0 a naşterii.

În concluzie, în faza 0, sarcina este o stare fiziologică în care procesele biomoleculare de la nivelul ţesutului uterin acţionează pentru a preveni creşterea şi coordonarea contractilităţii miometriale.

Singura modalitate identificată prin care responsivitatea contractilă a miometrului este inhibată este reprezentată de acţiunea progesteronului.

Declanşarea travaliului, iniţierea naşterii. Înainte ca travaliul să poată începe, uterul trebuie să se „redeştepte". Activitatea cooperantă între celulele miometriale trebuie să fie restaurată, responsivitatea celulelor miometriale trebuie să fie reactivată, iar rigiditatea colului trebuie să fie înlocuită treptat cu fenomenul de înmuiere, coacere a acestuia.

Această tranziţie de la faza 0 uterină către faza 1 reprezintă fenomenul iniţierii naşterii, al declanşării travaliului şi constituie marea necunoscută a fiziologiei obstetricale.

Aproape de sfârşitul sarcinii la oaie, un semnal plecat de la creierul fetal iniţiază oprirea fazei 0 a naşterii (220).

Scanned with OKEN Scanner

La cele mai multe specii animale, fătul este cel care trimite un semnal declanşator al travaliului. Se discută mult şi despre eliberarea unui antiprogesteronic endogen, cu acţiune selectivă, nuanţată, asupra unora dintre multiplele efecte ale progesteronului.

Dar, indiferent de specie şi de locul din care este eliberat semnalul declanşator (ţesut fetal sau nu), calea finală comună se termină la nivelul ţesuturilor uterine materne. Pare posibil să existe o cascadă a parturiţiei, speciospecifică, responsabilă – la termen – de îndepărtarea mecanismelor care menţin liniştea uterină şi de recrutarea unor mecanisme interactive de stimulare a activităţii uterine. Este, de asemenea, posibil ca între aceste mecanisme inhibitorii, respectiv stimulatorii, să existe interrelaţii temporale bine determinate. Având în vedere importanţa acestor mecanisme pentru supravieţuirea speciilor, este posibilă existenţa mai multor bucle de siguranţă, care să asigure în final succesul naşterii. De exemplu, cu toate că rolul steroizilor în mecanismul naşterii este important, au fost identificate multiple defecte genetice (hipoplazie adrenală fetală, deficit de aromatază, deficit de sulfatază) la femei la care sarcina şi naşterea la termen au decurs absolut normal. O altă observaţie care susţine aceste interrelaţii este aceea a declanşării naşterii atunci când mediul intrauterin devine primejdios pentru făt, ameninţând starea de bine a fătului. Mecanismul declanşării constă probabil într-o scurtcircuitare a cascadei normale a parturiţiei.

Faptul că travaliul se declanşează în mod diferit la fiecare specie este în mod cert legată de diferenţele dintre tipurile de placentaţie, durata diferită a sarcinii, numărul de feţi dintr-o sarcină. Placentaţia de tip hemocorial de la specia umană permite contactul între sângele matern şi corion, permiţând un dialog biochimic materno-fetal, astfel încât fătul poate avea un rol mai activ sau direct în programarea momentului naşterii.

Fără îndoială însă fătul nu poate furniza semnalul că naşterea poate să înceapă, decât după o maturizare suficientă a organelor sale.

Lucrări recente au arătat că fătul pare să joace un rol important, conturând noţiunea de „ceas biologic" atribuită fătului (220) sau de „semnal biologic", constând din maturizarea hipofizei fetale, care va antrena o bruscă eliberare de cortizon.

Acest semnal fetal determină suspendarea fazei 0, tranziţia de la faza 0 la faza 1 a naşterii.

Semnalul fetal promovează începutul unei secvenţe, unei cascade coordonate de evenimente care determină scăderea concentraţiei progesteronului şi ulterior o formare crescută de prostaglandine $F_2\alpha$ în decidua uterină.

Semnalul naşterii din creierul fetal este transmis la hipofiza fetală, având ca efect creşterea eliberării ACTH şi ocitocinei fetale.

Ca o consecinţă a acestei eliberări crescute şi a răspunsului suprarenalelor la ACTH, creşte secreţia de cortizol fetal.

Cortizolul fetal induce activarea enzimelor placentare (în special de aromatizare) care modifică metabolismul progesteronului şi estrogenilor.

Efectul activării acestor enzime este transformarea progesteronului în estrogeni, în consecinţă progesteronul scade, iar estrogenii cresc. Scăderea progesteronului determină în final (într-un mod încă necunoscut) sinteza şi eliberarea de prostaglandine $F_2\alpha$ în deciduă ca şi a altor uterotonice.

Scanned with OKEN Scanner

Prostaglandinele, la rândul lor, pot acţiona direct asupra hipofizei, eliberând ocitocina maternă. La această cascadă de evenimente participă însă şi CRH placentar.

Concentraţiile plasmatice materne ale CRH cresc progresiv în trimestrele II şi III de sarcină, corelându-se cu creşteri ale ARNm al CRH în placentă. Aceste date sugerează că, deşi amniosul, decidua şi miometrul sunt toate capabile de a produce CRH, sursa primară a creşterii CRH matern este placenta. În ultimele 6-8 săptămâni înainte de termen, creşterea CRH este foarte mare, având o secreţie pulsatilă. Aceasta se poate datora unei activări a axei hipotalamo-hipofizo-adrenale fetale, cu eliberarea unei mari cantităţi de cortizol în circulaţia fetală. De asemenea, şi alţi factori ca: citokinele, catecolaminele, acetilcolina, unele neuropeptide (inclusiv ocitocina) cresc eliberarea de CRH. Progesteronul şi oxidul nitric scad eliberarea de CRH. În ultimele săptămâni de sarcină, scade concentraţia proteinei care leagă CRH, ceea ce duce la creşterea concentraţiei de CRH liber, circulant.

CRH-ul placentar este identic cu cel hipotalamic ca structură, imunoreactivitate şi bioactivitate. Există însă o diferenţă esenţială între cei doi: glucocorticoizii au efect inhibitor asupra CRH hipotalamic, în schimb stimulează exprimarea ARNm al CRH placentar. CRH-ul nu are efect inotrop direct asupra miometrului, dar pare a avea un efect de preparare al miometrului înainte de debutul travaliului şi un efect de potenţare care menţine activitatea contractilă pe parcursul travaliului. Creşterea CRH placentar la termen pare a avea un dublu efect pe uter. Pe de o parte, este secretat spre compartimentul fetal, unde poate stimula eliberarea de ACTH, promovând bucla de stimulare a travaliului. În al doilea rând, acţionează la nivel local placentar, determinând vasodilataţie (prin calea oxidului nitric – GMPciclic). Recent, s-a arătat că CRH creşte exprimarea proopiomelanocortinei în placentă, acţionând sinergic cu ocitocina şi ACTH în sensul creşterii producerii prostaglandinelor şi favorizării contractilităţii miometriale. De asemenea, CRH stimulează ciclooxigenaza 2, determinând creşterea sintezei de prostaglandine în membranele fetale. Astfel, fătul matur pare să poată pregăti uterul pentru travaliu. (66)

În mod similar, fătul uman ar putea iniţia suspendarea fazei 0 uterine prin intermediul unui agent sangvin fetal, care ar acţiona la nivelul placentei. Aşadar, la sfârşitul sarcinii, trecerea de la faza 0 la faza 1, ca urmare a semnalului fetal, dar şi a acţiunii CRH placentar, ar declanşa „alarma" la nivelul uterului, trezirea acestuia, conducând la scăderea concentraţiei progesteronului.

Scăderea concentraţiei progesteronului înaintea declanşării naşterii este valabilă însă numai la unele specii animale (oi, capre, iepuri, şoareci, şobolani). După Casey şi McDonald (1988) scăderea progesteronului nu este însă o componentă predominantă a iniţierii naşterii în sarcina umană (101).

Se pare că singura opinie valabilă pentru abolirea acţiunii progesteronului şi suspendarea fazei 0 a naşterii umane este că se produce un antiprogesteronic endogen, care acţionează într-un mod specific tisular sau genetic înainte de iniţierea naşterii.

Dacă ar exista un antiprogesteronic endogen, acesta ar fi destinat să modifice expresia genelor specifice prin modificarea activităţii transcripţionale a genei care reglează sinteza progesteronului, a stabilităţii ARN_m sau prin modificarea funcţiei şi stabilităţii proteinelor.

Scanned with OKEN Scanner

Un exemplu experimental de întrerupere a fazei 0 şi iniţiere a fazei 1 a fost realizat prin inhibarea acţiunii progesteronului la administrarea unui steroid sintetic antiprogesteronic, RU-486, care scade numărul receptorilor progesteronici. Recent, Speroff incriminează însă rolul unei corticotropine placentare în iniţierea travaliului la om.

În concluzie, scăderea progesteronului, ca şi a altor factori inhibitori, permite implementarea fazei 1 a naşterii, producând sinteza şi eliberarea de prostaglandine ($F_2\alpha$ în special) care pot acţiona atât ca uterotropine, cât şi ca uterotonine.

- **Faza 1 a naşterii**

Faza 1 a naşterii este perioada de timp în care se realizează pregătirea uterului pentru travaliu, depinzând de suspendarea fazei 0. Modificările funcţionale ale ţesuturilor uterine care apar în timpul fazei 1 a naşterii sunt:

1. Înmuierea şi coacerea colului, în care alterarea colagenului cervical prin procesele de depolimerizare a mucopolizaharidelor de către hialuronidază, ca şi intervenţia prostaglandinelor şi relaxinei, au un rol covârşitor. Inducerea avortului prin administrarea de prostaglandine într-un stadiu de sarcină în care dozele mari de ocitocină sunt ineficace, sugerează că prostaglandinele influenţează funcţiile colului. În prezent este însă dificil de stabilit dacă aceste efecte asupra colului trebuie atribuite unui răspuns ocitocic în urma acţiunii acestora sau este un efect direct pe ţesutul conjunctiv al colului (220). La procesul de înmuiere şi a coacere a colului intervin şi estrogenii prin apoptoza celulelor cervicale.

2. Creşterea numărului receptorilor ocitocinici (RO), ocitocina acţionând prin intermediul unui receptor membranar specific. RO sunt prezenţi în miometru, la nivelul deciduei, ca şi la nivelul amniosului şi corionului. Tratamentul cu estradiol la şobolancele ovarectomizate determină o creştere a numărului de RO la nivelul miometrului, acţiune care poate fi prevenită prin administrarea simultană de progesteron (101).

3. Creşterea numărului şi a mărimii canalelor transmembranare *Gap jonctions* între celulele miometriale, ceea ce permite trecerea curentului electric, propagarea semnalelor contractile miometriale.

La om şi la şobolan, numărul şi mărimea proteinelor *Gap jonctions* între celulele miometriale cresc în timpul fazei 1 a naşterii şi apoi scad rapid după naştere.

La şobolan, tratamentul estrogenic promovează formaţiunile *Gap jonctions* în miometru, prin creşterea sintezei conexinei-43 – proteina acestora.

Administrarea simultană a anti-estrogenilor previne însă creşterea sintezei proteinelor *Gap jonctions* indusă de estrogeni (101).

Chwalisz şi colab. (1991) au constatat, în condiţii de experiment pe femele de cobai gestante, o augumentare a sensibilităţii uterului la ocitocină, ca urmare a creşterii numărului de proteine *Gap jonctions* (101).

4. Creşterea responsivităţii contractile miometriale la acţiunea uterotoninelor. Creşterea numărului RO coincide cu creşterea responsivităţii contractile uterine la ocitocină la toate speciile de mamifere studiate, inclusiv la om (101). În plus, prelungirea gestaţiei la om şi la şobolan este însoţită de diminuarea numărului de RO în miometru (101). Dar implementarea proceselor fazei 1 a naşterii trebuie să includă acţiunea a două categorii de factori:

Scanned with OKEN Scanner

a. elementele funcţionale;
b. factori şi agenţi reglatori (uterotropinele).

a. Elementele funcţionale care pregătesc miometrul pentru travaliu sunt cele care facilitează contracţia miometrială, ca *Gap jonctions* şi RO despre care am vorbit, dar şi substanţele care sunt importante pentru realizarea hipertrofiei celulelor miometriale, cum ar fi hormonii steroizi şi factorii de creştere. În ceea ce priveşte hormonii steroizi, sinteza proteică a RO la nivelul deciduei este reglată de estrogeni şi progesteron (101). Estrogenii determină creşterea numărului de RO în miometru şi în acelaşi timp promovează formaţiunile *Gap jonctions* prin sinteza proteinei acestora. Pe plan biofizic, promovarea sintezei proteinelor *Gap jonctions* şi a RO se traduce printr-un efect depolarizant asupra potenţialului de membrană, făcând fibra musculară mai contractilă, deci un efect opus acţiunii progesteronului. În felul acesta, estrogenii cresc excitabilitatea fibrei uterine şi prepară miometrul pentru acţiunea ocitocinei.

Dacă muşchiul uterin estrogenizat în repaus este excitat repetat de stimuli succesivi, egali, contracţia lor va deveni progresiv mai puternică, producându-se fenomenul *progresive staircase* prin care uterul răspunde la acelaşi stimul care se repetă printr-o contracţie din ce în ce mai mare, în scară (Pulkinen M, 1970). În plus, estrogenii cresc activitatea enzimelor preexistente, ca şi cantitatea de enzime, inducând în uter şi o creştere de amine.

Factorii de creştere sunt şi ei implicaţi în procesele fiziologice ale fazei 1. Astfel, Casey şi colab. (1992) au constatat că factorii de creştere tumorală (TGF-β) acţionează asupra celulelor miometriale netede umane din culturi, producând creşterea nivelului proteinei legate de parathormon (PTH-rP). În plus, ei au descoperit că TGF-β acţionează în sensul creşterii ARN_m – preproendotelina-1, şi a proteinei respective şi că TGF-β_1 şi TGF-β_3-ARN_m sunt prezente în miometrul femeii gravide la termen sau după declanşarea travaliului spontan (101; 420; 423).

Este posibil ca TGF-β, prezent în cantităţi mari în timpul fazei 1 a naşterii, să fie unul dintre agenţii reglatori (uterotropine) care promovează sinteza elementelor funcţionale ale fazei 1.

Datele din literatura de specialitate din ultimul timp vorbesc de rolul unui alt factor de creştere, cu rol în reglarea paracrină, activina A, factor secretat de placentă şi membrane.

Valorile activinei A cresc progestiv în sarcină, valorile maxime fiind în trimestrul III de sarcină (80 ng/ml). Activina A este crescută în diabetul gestaţional, probabil datorită tulburărilor endocrine caracteristice diabetului care pot influenţa hormonogeneza placentară, dar în special în travaliul prematur. În travaliul prematur, valorile activinei A ating 100-120 ng/ml (faţă de 20 ng/ml în lotul martor), sugerând că acest factor de creştere placentar este implicat în determinismul travaliului, stimulând sinteza prostaglandinelor şi conducând la contractilitate miometrială.

b. Factori şi agenţii reglatori (uterotropinele). Uterotropinele sau alţi agenţi stimulanţi ai uterotropinelor ar putea fi eliberaţi de uter în circulaţia maternă. În acest caz, uterotropinele plasmatice sau agenţii acestora ar putea determina sinteza altor uterotropine direct la nivelul miometrului. Dintre uterotropine,

Scanned with OKEN Scanner

prostaglandinele, şi în special $PGF_2\alpha$, au un rol important în implementarea proceselor fazei 1 a naşterii, acţionând atât ca uterotropine, cât şi ca uterotonine.

Prostaglandinele se sintetizează la nivelul deciduei, ca urmare a scăderii concentraţiei progesteronului şi au capacitatea de a acţiona direct asupra hipofizei, eliberând ocitocina maternă, o uterotonină de mare eficacitate.

Pe lângă prostaglandine, în faza 1 a naşterii sunt implicate şi alte uterotropine, al căror rol nu este însă pe deplin precizat, cum sunt proteinele fazei 1 a naşterii, proteinele reglatoare:

- proteina legată de parathormon (PTH-rP) este prezentă în miometru în timpul fazei 1 a naşterii (Thiede şi colab., 1990, 1991), subliniind un posibil rol al acesteia la sfârşitul sarcinii. PTH-rP acţionează ca un vasorelaxant, crescând foarte mult fluxul sangvin, iar, prin activarea adenilciclazei, poate acţiona şi ca o uterotropină, promovând dezvoltarea altor procese ale fazei 1;
- calbindina D-9K, o altă proteină a cărei concentraţie creşte spre sfârşitul sarcinii în uterul de şobolan, este implicată în reglarea contracţiei uterine, intervenind în transportul calciului prin celulele miometriale. Prin aceasta, este un posibil candidat pentru un rol în biogeneza proceselor fazei 1 deşi, în ţesuturile uterine ale femeii, funcţiile acesteia nu sunt definite complet.

- **Faza a 2-a a naşterii**

Odată cu sinteza prostaglandinelor în deciduă, începe şi faza a 2-a a naşterii, în care intră în acţiune uterotoninele, pentru a optimiza forţa contracţiilor din timpul travaliului şi pentru a creşte necesarul de calciu intracelular. Creşterea concentraţiei calciului şi a contractilităţii miometriale ar iniţia apoi formarea altor uterotonine, care sunt un suport pentru instalarea contracţiilor uterine puternice din faza a 2-a a naşterii. Odată cu creşterea concentraţiei calciului în celulele miometriale va urma o cascadă de fenomene care vor duce la instalarea fazei a 2-a a naşterii.

Cele mai importante uterotonine sunt prostaglandinele, care pot acţiona aşa cum am arătat anterior şi ca uterotropine, ocitocina şi endotelina 1. Ca regulă generală, uterotoninele acţionează prin creşterea intracelulară a calciului, favorizând, astfel, contracţia miometrului. Creşterea concentraţiei intracelulare de calciu favorizează creşterea producţiei de prostaglandine prin activarea fosfolipazelor, care acţionează eliberând acidul arahidonic din glicerofosfolipide.

Prostaglandinele sunt sintetizate de deciduă o dată cu instalarea travaliului; originea lor este deciduală, ele fiind deci cauza, nu consecinţa declanşării travaliului. PG nu pot fi sintetizate în membrana amniotică sau corială, deoarece acestea sunt foarte bogate în prostaglandindehidrogenază, care limitează sever rata de formare a acestora. Pe măsură ce travaliul progresează, concentraţia $PGF_2\alpha$ şi PGE_2 creşte în lichidul amniotic, deşi PG lipsesc din acesta în afara travaliului – dovada implicării în determinismul naşterii.

Producerea de prostaglandine poate fi, însă, atribuită în mare parte proceselor inflamatorii care afectează ţesuturile pungii apelor. Într-adevăr, progresiunea travaliului determină totdeauna inflamaţia ţesuturilor expuse la dilataţia colului, a deciduei.

Este important şi subliniem că prostaglandinele sunt mediatori ai răspunsului inflamator. În caz de lezare tisulară prin inflamaţie sau în hipoxia determinată de

Scanned with OKEN Scanner

contracţiile uterine, prostaglandinele sunt produse rapid în cantităţi mari. Acest răspuns rapid la lezarea tisulară este produs prin hidroliza glicerofosfolipidelor membranei celulare de către fosfolipaza A_2, care determină eliberarea acidului arahidonic, iar acesta, la rândul său, determină formarea prostaglandinelor. PG promovează o creştere a tonusului uterin cu 5-10 mmHg, creştere care va fi necesară apariţiei contracţiilor uterine. Rolul esenţial al PG este contracţia muşchiului uterin, constituind un ocitocic puternic şi natural, cu rol important în declanşarea travaliului.

Ocitocina este primul uterotonic considerat a fi implicat în mecanismul travaliului, fiind secretată prin acţiunea directă a prostaglandinelor asupra hipofizei materne.

În mod normal, înainte de iniţierea travaliului, în fluxul sangvin matern nu se găsesc decât cantităţi mici de ocitocină. În timpul travaliului ocitocina este puternic excretată de retrohipofiză, ca urmare a acţiunii prostaglandinelor. Creşterea secreţiei de ocitocină a fost atribuită şi distensiei uterului la nivelul porţiunii joase, fenomen denumit reflex utero-hipotalamic neurohormonal sau reflexul Ferguson, care însă nu este absolut necesar, declanşarea travaliului făcându-se spontan şi la femeile atinse de paraplegie. De notat că există o funcţionalitate ciclică a zonei hipotalamice, cea mai mare secreţie de ocitocină fiind după miezul nopţii. La fel, secreţia de ocitocină ar fi determinată şi de eliberarea de către placentă a factorilor de tip acetilcolină sau histamină, ca urmare a încetinirii circulaţiei şi a senescenţei, a obliterării vaselor materne şi a involuţiei trofoblastului (423).

Ocitocina acţionează prin intermediul unui receptor membranar specific, pentru a stimula hidroliza fosfatidilinozitolului şi formarea inozitolfosfatului. Acesta din urmă determină eliberarea calciului din depozite.

Experimental s-a dovedit că ocitocina ar inhiba pompa membranară de calciu, adică adenozintrifosfataza (Ca-ATP-aza), permiţând, astfel, intrarea Ca în celulă.

Eficienţa ocitocinei în inducerea travaliului la termen este o dovadă a implicării acesteia în determinismul travaliului. Descoperiri recente susţin rolul acesteia în naştere:

- numărul receptorilor pentru ocitocină în ţesutul miometrial creşte foarte mult la sfârşitul sarcinii;
- ocitocina acţionează asupra ţesutului decidual, stimulând eliberarea de prostaglandine;
- recent, s-a descoperit că ocitocina poate fi sintetizată chiar în ţesuturile uterine sau în placentă (101).

În sfârşit, nu trebuie neglijat nici rolul ocitocinei fetale, fiind evidenţiată o creştere a secreţiei acesteia în timpul naşterii.

Până nu demult s-a considerat că ocitocina care provoacă declanşarea travaliului este de origine maternă, dar dozările au arătat un nivel foarte ridicat al ocitocinei fetale.

Ocitocina s-a decelat în cantitate mare în momentul naşterii în lichidul amniotic, ca şi după naştere în urina nou-născutului. De asemenea, dată fiind impermeabilitatea placentei la pasajul acestui hormon, s-a admis că originea sa este fetală (218).

Aşadar, există o creştere bruscă a ocitocinei în sângele fetal, ca urmare a semnalului biologic, constând din maturizarea hipofizei fetale şi eliberarea acestui hormon, care antrenează declanşarea travaliului. Acţiunea ocitocinei fetale de

Scanned with OKEN Scanner

declanşare a travaliului, foarte importantă, va fi întărită şi continuată ulterior prin intervenţia ocitocinei materne (218).

Endotelina-1 a fost descoperită în anul 1988 de către Yanagisawa şi colab. Pe lângă acţiunea de puternic vasoconstrictor al muşchiului neted vascular, acest peptid s-a dovedit a fi un puternic uterotonic care acţionează asupra celulelor musculare netede ale miometrului uman, producând contracţia printr-o creştere rapidă a concentraţiei de calciu în celula miometrială.

Endotelina-1 este sintetizată atât de membrana amniotică, cât şi de membrana corială, celulele deciduale, monocite şi macrofage, intrând în lichidul amniotic (101).

Dar în lichidul amniotic, în timpul travaliului, pe lângă endotelina-1, se acumulează şi alţi agenţi bioactivi: un „set" de agenţi bioactivi, denumiţi astfel, pentru că de obicei se produc simultan în cantităţi mari în timpul inflamaţiei prostaglandine $F_2\alpha$ şi E_2, factorul activator plachetar (PAF), factorul de necroză tumorală – α (TNF-α) şi citokine, ca interleukina primară, interleukina-1 β (IL-1β), interleukina-6 (IL-6), interleukina-8 (IL-8) etc.

Dintre aceşti agenţi bioactivi, prostaglandinele şi IL-1β nu sunt produse de către membrana amniotică sau corială, ci de către celulele deciduale şi mononucleare. Prezenţa setului de agenţi bioactivi în lichidul amniotic în timpul travaliului formează bazele conceptului de „activare deciduală".

Acest set de agenţi bioactivi sunt mediatori ai răspunsului inflamator.

Într-adevăr, pe măsura progresiunii travaliului, a dilataţiei colului, se formează punga apelor. Este clar că formarea pungii apelor este un eveniment traumatic care implică hipoxia deciduei şi expunerea membranelor la multipli agenţi microbieni şi la toxinele acestora (ca lipopolizaharide – endotoxine bacteriene – LPS) prezente în secreţiile vaginale şi în col.

Lezarea tisulară consecutivă travaliului, hipoxia şi expunerea membranelor fetale la agenţii microbieni provoacă o reacţie inflamatorie.

Ca răspuns la această reacţie inflamatorie se sintetizează şi se eliberează mediatorii inflamaţiei: prostaglandine, PAF, citokina primară, IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α-endotelina-1.

În intimitate, lucrurile se petrec astfel: reacţia inflamatorie stimulează formarea infiltratului limfocitar. Leucocitele, mai precis monocitele activate, pătrund în celulele membranelor inflamate şi în lichidul amniotic, care produc în cantităţi mari prostaglandine, PAF, citokina primară, IL-1β şi TNF-α. IL-1β acţionează asupra fagocitelor mononucleare şi membranei amniotice, pentru a stimula sinteza IL-6, IL-8 şi endotelinei-1.

Ca regulă generală, aceşti agenţi biologici au funcţii biologice multiple, dar cea mai importantă este formarea uterotoninelor.

În concluzie, răspunsul inflamator determinat de modificările anatomice de la nivelul membranelor fetale şi al deciduei (formarea pungii apelor) induce formarea uterotoninelor. Uterotoninele participă efectiv la naştere, în faza a doua a acesteia, în perioada travaliului activ, când induc contracţii puternice, care permit dilataţia colului, coborârea fătului şi expulzia acestuia.

Interacţiunea miozinei cu actina este esenţială pentru contracţia musculară. Miozina (greutatea moleculară 500 000) este alcătuită din lanţuri grele şi uşoare şi este aşezată în miofilamente groase.

Scanned with OKEN Scanner

Interacţiunea actinei cu miozina, care determină activarea ATP-azei, hidroliza ATP-ului şi generarea forţei de contracţie, este realizată prin defosforilarea enzimatică a lanţului uşor al miozinei (Stull şi colab., 1988).

Această reacţie de defosforilare este catalizată de enzima *miosyn light chain kinasa* care este activată de către calciu.

Calciul se leagă de calmodulină, o proteină reglatoare care activează *myosin light chain kinasa*. În consecinţă, agenţii care acţionează asupra celulelor musculare netede pentru a produce o creştere a concentraţiei calciului, produc contracţia. Condiţiile care favorizează o scădere a concentraţiei calciului favorizează relaxarea.

Un rol esenţial în contracţia şi relaxarea fibrei miometriale îl joacă proteinele G (proteinele care leagă trifosfatul guanozinic), prin cuplarea receptorilor membranari cu enzimele efectoare şi canalele ionice. Activarea proteinei G alfa s (stimulatoare) stimulează activitatea adenilciclazei, determinând creşterea AMP ciclic şi scăzând calciul ionic intracelular, efectul fiind relaxarea miometrială. Activarea proteinei G alfa i (inhibitoare) are efect invers. Activarea G alfa q stimulează fosfolipaza C, rezultând doi mesageri secunzi – inozitoltrifosfatul, care eliberează calciul din reticulul sarcoplasmatic, şi diacilglicerolul, care activează proteinkinaza C. Rezultatul este creşterea calciului intracelular şi contracţia miometrială. Receptorii de suprafaţă se cuplează selectiv cu una sau mai multe proteine G. De exemplu, adrenoreceptorii beta şi receptorii PGF_2 se leagă de proteinele G alfa s şi determină relaxare miometrială. Receptorii ocitocinici se leagă atât de G alfa q, cât şi de G alfa i. În sarcină şi travaliu se modifică nu numai concentraţiile receptorilor de suprafaţă, dar şi concentraţiile şi cuplarea de diferitele proteine G. G alfa s scad înainte de instalarea travaliului. De aici, concluzia că travaliul pare a fi caracterizat de o down-regulation a căilor care favorizează liniştea uterină prin creşterea AMPc, astfel încât predomină relativ receptorii stimulatori, crescând biodisponibilitatea calciului ionic şi promovând contracţiile miometriale (353).

Agenţii care produc o creştere a concentraţiei intracelulare a AMPc promovează relaxarea uterină, un exemplu fiind reprezentat de agoniştii β-adrenergici (101).

Se crede că AMPc acţionează în sensul scăderii concentraţiei de calciu, deşi mecanismul nu este exact clarificat.

O posibilitate ar fi ca AMPc să producă sechestrarea calciului în reticulul sarcoplasmatic (101).

Dar agoniştii de AMPc (sau activatorii adenil-ciclazei) pot scădea şi permebilitatea formaţiunilor *Gap jonctions* (101).

După Roberts şi colab. (1989), tratamentul cu estrogeni produce pe uterul de iepure contracţia mediată α_2-adrenergic, în timp ce tratamentul cu progesteron determină relaxarea mediată β-adrenergic prin eliberarea inhibiţiei mediate α_2 adrenergic a adenilatciclazei (101).

Travaliul activ este împărţit în 3 stadii separate.

- Primul stadiu este stadiul în care se realizează ştergerea şi dilataţia colului, luând sfârşit la dilataţia completă (10 cm). Atât ocitocina, cât şi prostaglandinele ating nivelurile plasmatice maxime după ce a început stadiul I.
- Stadiul II începe când dilataţia colului este completă şi se termină cu expulzia fătului, valorile plasmatice ale uterotoninelor fiind foarte ridicate.
- Stadiul III al travaliului este stadiul separării şi expulziei placentei şi membranelor. În acest stadiu, pe lângă forţele mecanice care conduc la expulzia

placentei şi membranelor, sunt implicate şi procese chimice active, cum ar fi producerea de fibronectină modificată, fibronectină oncofetală, produsă de trofoblastul din vecinătatea imediată a deciduei materne. Fibronectina oncofetală este mai puţin strâns legată de matricea extracelulară (101).

De aceea, fibronectina oncofetală poate facilita separarea membranei coriale de decidua parietală şi expulzia.

Nivelurile fibronectinei oncofetale cresc în secreţiile cervicale şi vaginale, atât la termen, cât mai ales înainte de termen, de unde şi ipoteza implicării fibronectinei oncofetale în etiopatogenia naşterii premature. În sfârşit, prostaglandinele şi alţi mediatori ai inflamaţiei pot facilita separarea şi expulzia placentei şi membranelor fetale.

- **Faza a 3-a a naşterii**

Faza a 3-a a naşterii este faza de involuţie uterină în care intervin, de asemenea, uterotoninele, în special ocitocina, stimulată de aplicarea copilului la sân, dar şi de endotelina-1, care acţionează în acelaşi mod cu ocitocina (contractarea celulelor musculare netede şi a celulelor mioepiteliale ale sânului).

Procesele hormonale, *biomoleculare şi fiziologice* care intervin în cele patru faze ale naşterii sunt rezumate în tabelul de mai jos.

Mecanismul intim de acţiune hormonală la nivelul uterului şi procesul de declanşare a travaliului pot fi rezumate după M.F. Lerat, prin două scheme. Din (fig. 48) reiese că fibra uterină comportă două elemente esenţiale: puterea sa contractilă şi membrana sa celulară.

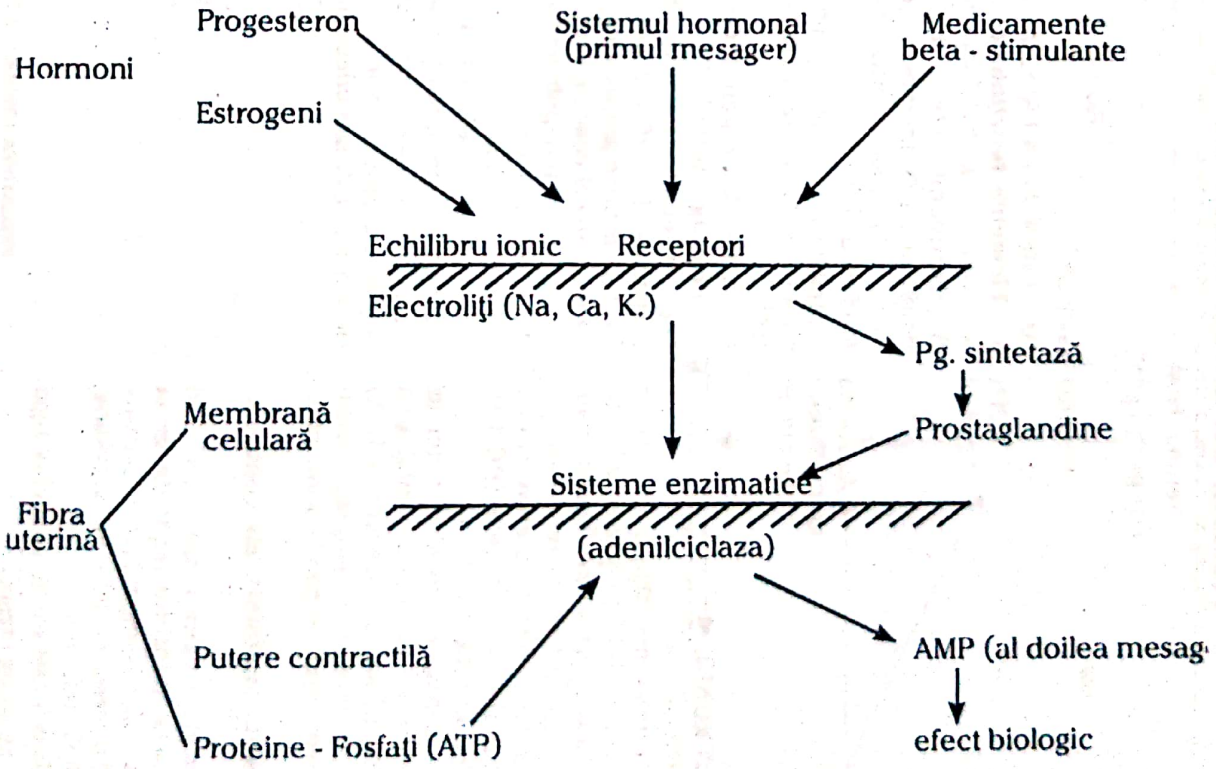


Fig. 48. Mecanismul intim de acţiune hormonală la nivelul uterului (după M.F.Lerat-J.Gynécologie, Obst. et. Biologie Reprod., 1978).

Procesele hormonale, biomoleculare şi fiziologice ce intervin în cele patru faze ale naşterii

Semnal fetal

UTEROTROPINE

Faza 0

Iniţierea travaliului

ACTH
Cortizol

CRH placentar

Activarea aromatazelor placentare

PROGESTERONUL

Mod de acţiune:
- scăderea responsivităţii contractile a celulei miometriale (ieşirea Ca^{2+} din celulă, sechestrarea Ca^{2+} în reticulul endoplasmatic, legarea Ca^{2+} de proteine)
- limitarea accesibilităţii uterotoninelor prin degradarea enzimatică (PG-DH, Ocitocinază, Enkefalinază)
- limitarea propagării stimulilor contractili la nivelul fibrelor musculare (inhibarea sitezei formaţiunilor „GAP jonction" şi R.O.)
- efect de hiperpolarizare asupra potenţialului de membrană, blocând conductibilitatea f.m.n.

Alte elemente inhibitorii ale contractilităţii
- α endorfine, oxidul nitric (NO) şi NO-sintetaza, peptidul legat de gena calcitoninei, adrenomedulina, prolactina deciduală, proteina G alfa s, VIP, gravidina, PTH-rP, HCG, relaxina
- colul în faza 0 este menţinut închis, rigid

FAZA DE LINIŞTE UTERINĂ

Faza 1

IMPLEMENTAREA PROCESELOR FAZEI PRIN:

1. Elemente funcţionale:

A. Formaţiunile "GAP jonction" şi R.O.

B. Estrogenii (efect de depolarizare asupra potenţialului de membrană, făcând fibra musculară mai conductibilă şi crescând excitabilitatea acesteia)

Mod de acţiune:
- pregătesc miometrul pentru acţiunea ocitocicului
- promovează sinteza formaţiunilor "GAP junction" şi R.O.

C. Factori de creştere (TGF-ß, Activina A)

2. Prostaglandinele $F_{2\alpha}$

(Agenţi reglatori) şi alte **Uterotropine** (proteine reglatoare: PTH-rP, Calbindina D-9K)

Mod de acţiune al uterotropinelor:
- înmuierea şi coacerea colului (alterarea colagenului cervical prin depolimerizarea MPZ: hialuronidaza, PG, relaxina) + intervenţia estrogenilor prin apoptoza celulelor cervicale
- creşterea numărului R.O.
- creşterea numărului formaţiunilor „GAP jonction"
- creşterea responsivităţii contractile miometriale la acţiunea uterotoninelor (fenomene estrogenodependente)

PREGĂTIREA UTERULUI PENTRU TRAVALIU

UTEROTONINE

Faza 2

1. Uterotoninele:

Ocitocina fetală

Ocitocina maternă

Prostaglandinele şi alţi mediatori ai răspunsului inflamator (agenţi bioactivi): IL-1ß

Endotelina-1, IL-6, IL-8, PAF, TNF X

Rolul agenţilor bioactivi: formarea uterotoninelor

Mod de acţiune a uterotoninelor: contracţia puternică a miometrului prin creşterea concentraţiei intracelulare de Ca^{2+} (inhibând pompa membranară de Ca-ATP-ază)

Mecanismul contracţiei musculare:
- cuplarea actinei cu miozina
- intervenţia proteinelor Galfa I şi alfa q ce scad concentraţia de AMPc şi o cresc pe cea de Ca^{2+}

2. Fibronectina oncofetală (separă membrana corială de deciduă)

TRAVALIU ACTIV

Faza 3

Uterotonine

Ocitocina

Endotelina 1

Mod de acţiune:
- contracţia celulelor miometriale
- contracţia celulelor mioepiteliale ale sânului

INVOLUŢIE UTERINĂ

Scanned with OKEN Scanner

Puterea contractilă este reprezentată de proteine şi fosfaţi de înaltă energie, tip adenozintrifosfat (ATP). Membrana celulară cuprinde receptori de suprafaţă, un sistem enzimatic complex şi electroliţi (Na, K, Ca), în echilibru cu nivelul extracelular. Efectul biologic (Sutherland) este dat de reacţia de transformare a ATP prin sistemul enzimatic în AMP (al doilea mesager) ca sursă de energie.

Când un stimul reprezentat de un hormon hipofizar (primul mesager) acţionează asupra fibrei musculare el îşi va exercita acţiunea asupra receptorilor, care vor pune în joc sistemul enzimatic; acţiunea receptorilor asupra adenilciclazei nu este directă, ci se face prin numeroşi intermediari, ducând la formarea de prostaglandine, care vor acţiona la nivelul sistemului enzimatic prin mobilizarea electroliţilor, în speţă a calciului. Calciul, ca reglator al proteinelor contractile – actina şi miozina, opreşte inhibiţia ca urmare a acţiunii adenozintrifosfatazei miozinice, urmată de contracţie.

Hormonii care influenţează activitatea musculară uterină acţionează prin reglarea concentraţiei calciului intracelular.

Ocitocina scade pragul potenţialului membranar, iniţiind activarea potenţialului de acţiune, având acţiune directă asupra ionilor de Ca.

Pe de altă parte, modificările metabolice ale progesteronului şi estrogenilor antrenează producerea de prostaglandine, care, la rândul lor, acţionează asupra metabolismului progesteronului şi estrogenilor printr-un efect luteolitic.

În sfârşit, unele medicamente, ca beta-stimulantele miorelaxante, pot acţiona la nivelul receptorilor adrenergici, de unde folosirea lor în ameninţarea de naştere prematură.

În fig. 49 sunt reprezentate diferitele procese care intervin în declanşarea travaliului, vechea teorie a blocajului progesteronic şi a activării uterine prin ocitocină

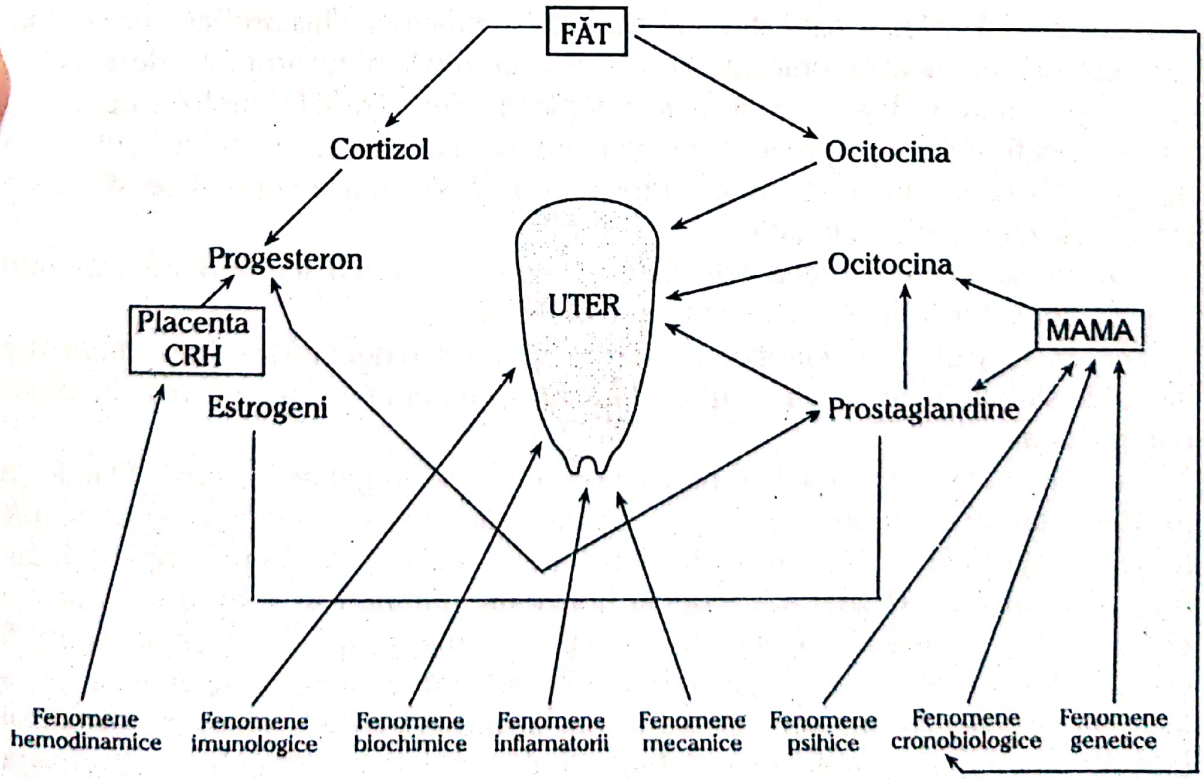


Fig. 49. Fenomene hormonale şi sisteme extrahormonale implicate în determinismul travaliului (Modificat după M.F. Lerat-J. Gynecologie, Obst. et Biologie Reproduct. 1978-7-702-711)

putând fi completată prin elemente noi. Această schemă propusă are meritul de a îngloba toate verigile lanţului hormonal la toate nivelurile şi de a asocia şi fenomene date de sistemele extrahormonale.

Pornind de la făt, maturarea sa neurohormonală antrenează o secreţie de hormoni CSR şi hipofizari. Corticosuprarenala modifică la nivelul placentei metabolismul progesteronului şi estrogenilor: concentraţia progesteronului scade, în timp ce concentraţia estrogenilor creşte. Aceste modificări metabolice antrenează fenomene locale şi provoacă apariţia prostaglandinelor la nivelul deciduei materne. Prostaglandinele vor acţiona prin efectul luteolitic asupra progesteronului, la nivelul hipofizei eliberând ocitocina maternă şi la nivelul muşchiului uterin, crescându-i tonusul.

Revenind la secreţiile fetale, eliberarea ocitocinei poate declanşa travaliul, travaliu care va fi întărit şi continuat prin intervenţia ocitocinei materne.

Pe de altă parte, intervin şi fenomene care ţin de alte sisteme.

În sistemul circulator se produc *tulburări hemodinamice* care accentuează modificările hormonale la nivelul placentei.

Fenomenele imunologice intervin urmând principiul respingerii biologice după dispariţia rolului imunodepresor al hormonilor gonadotropi corionici, care se opun respingerii oului în timpul sarcinii. Mai exact, fenomenele imunologice intervin după dispariţia proceselor imunologice speciale, reprezentate de toleranţa imunologică şi facilitarea imunologică.

Fenomenele biochimice constau din creşterea actinei şi miozinei, două proteine care regizează contracţia muşchiului uterin.

Pe lângă actină şi miozină, un rol important îl joacă şi alte substanţe chimice, putându-se vorbi de un autentic determinism chimic al travaliului: acetilcolina, scăpată de sub frâna colinesterazei (datorită ocitocinei), histamina, serotonina, tocoferolul identificat de unii autori ca „eutocina" din lichidul amniotic descrisă de Hanon şi Brunaud, chiar activatorii tromboplastinoformării şi fibrinolizei, după unii autori noradrenalina, pe prezenţa în cantitate mare a acestei substanţe în ultima zi de gestaţie bazându-se afirmaţia unor autori că sarcina începe şi se sfârşeşte totdeauna cu o „criză vegetativă".

Fenomene mecanice, legate de distensia regiunii cervico-segmentare, care prin reflex spinal, duc la secreţia de ocitocină maternă.

Fenomene psihice, neclarificate, cu rol important în declanşarea travaliului, dar dificil de stabilit în declanşarea travaliului, naşterea fiind un „act nervos" de mare complexitate.

Acest lucru este dovedit de emoţiile puternice, de pregătirea psihoprofilactică a naşterii, care presupune modificarea echilibrului nervos superior, ca şi de relativ lunga latenţă a efectelor hormonale, date care sugerează că sistemul nervos poate fi implicat în măsură mai mare decât hormonii, putându-se vorbi deci şi de un determinism nervos al travaliului. Această schemă, propusă de Lerat, poate fi completată cu elemente noi, ca de exemplu, intervenţia fenomenelor genetice, a factorilor genetici. Factorii genetici ar interveni în determinismul declanşării travaliului prin intermediul organizării biomorfofuncţionale a materialului înglobat în informaţia genetică. Organizarea biomorfofuncţională, ajunsă în stadiul de autonomie fetală, va permite adaptarea fătului la viaţa extrauterină. Aici este locul unei teorii a

Scanned with OKEN Scanner

automatismului uterin determinat genetic, a cărui declanşare ar fi fixată în schema funcţională a speciei.

Fenomene cronobiologice, determinismul cronobiologic. Există o funcţionalitate ciclică a zonei hipotalamo-hipofizare, un bioritm circadian, secreţia cea mai crescută de ocitocină, care declanşează contracţiile uterine şi deci travaliul, fiind după miezul nopţii. În felul acesta este furnizată şi o explicaţie a numărului crescut de naşteri în a doua parte a nopţii şi matinal, teoriile de natură nervistă explicând acest fenomen printr-o predominanţă subcorticală în timpul nopţii, când tonusul scoarţei cerebrale este scăzut.

Trebuie făcută o menţiune legată de **determinismul cronobiologic al travaliului**. Secreţia maximă de ocitocină este nocturnă, cele mai multe travalii declanşându-se după miezul nopţii. S-a demonstrat că după 24 de săptămâni de gestaţie, activitatea contractilă uterină are un bioritm evident: 67% din contracţii sunt nocturne. Mai mult, numărul de contracţii/oră creşte continuu cu vârsta de sarcină, dar nu depăşeşte 3/oră până la termen. Aceste ritmuri sugerează că fătul primeşte de la mamă un flux constant de informaţii privind momentele din zi. Aceasta ar putea să fie important pentru a asigura cooperarea fătului pentru declanşarea naşterii în cel mai favorabil moment al zilei (noaptea sau dimineaţa devreme). Funcţionarea exactă a sistemelor materne circadiene pare a fi o parte integrantă a stării de graviditate, precum şi a declanşării naşterii. Astfel, se pare că fătul determină durata sarcinii, iar mama decide momentul din zi la care ar trebui să se declanşeze travaliul.

Fenomene inflamatorii, cu producerea de mediatori ai procesului inflamator (prostaglandine, citokine, endotelina-1 etc.) sunt şi ele implicate în determinismul travaliului.

Această schemă permite, după Lerat, tragerea a 3 concluzii:

1. declanşarea travaliului este deosebit de complexă, cu fenomene încă neexplicabile;

2. toate sistemele care intră în joc evoluează paralel pentru a antrena declanşarea travaliului. Dacă un sistem este deficient va antrena o anomalie de declanşare, o insuficienţă corticosuprarenaliană legată de o malformaţie fetală – ca anencefalia, de exemplu – putând duce la o sarcină prelungită. La fel, tulburările hemodinamice cu senescenţă placentară pot duce la o naştere prematură;

3. această schemă scoate în evidenţă şi unele posibilităţi de declanşare provocată a travaliului. Astfel, printre metodele care pot fi folosite se notează acţiunea mecanică la nivelul colului, cunoscută încă de foarte multă vreme, prin folosirea bujiilor, sondelor sau prin simpla decolare a polului inferior al oului. La fel, se poate recurge la un procedeu hormonal ca utilizarea estrogenilor – ce nu joacă decât un rol preliminar pentru sensibilizarea fibrei uterine – folosind apoi ocitocina asociată cu antispastice sau prostaglandine. Cunoscând determinismul biochimic al travaliului, se poate recurge la administrarea de ulei de ricin (anticolinesterazic) şi de calciu (care favorizează cuplarea actinei şi miozinei), iar în scopul coacerii şi înmuierii colului se pot folosi supozitoare cu relaxină de porc. În sfârşit, cunoscând bioritmul circadian al naşterilor, se poate aprecia momentul optim al declanşării travaliului.

Prezentarea acestor elemente de fiziologie obstetricală ne dă speranţa că în viitor se va obţine o declanşare provocată a travaliului cât mai apropiată de declanşarea spontană a acesteia constituind totodată şi premisele naşterii programate, premisele obstetricii de zi.

Scanned with OKEN Scanner

III. Endocrinologia lăuziei

Odată cu expulzia placentei la naştere, această sursă de hormoni dispare şi, în consecinţă, scad nivelurile acestora. Astfel, estrogenii scad rapid, încă din primele ore după delivrenţă, iar progesteronul şi pregnandiolul, metabolitul urinar al acestuia, dispar după 3-5 zile.

Hormonii gonadotropi corionici dispar din sânge după 8 ore de la delivrenţă, însă eliminarea lor completă are loc după 3-5 zile. După această perioadă, reacţiile biologice şi imunologice de sarcină se negativează. Dacă 17-cetosteroizii nu par modificaţi, 17-hidroxicorticoizii rămân la valori mai ridicate decât normalul, aproximativ 4-8 săptămâni după naştere (256).

Consecinţa diminuării şi dispariţiei hormonilor circulanţi de origine placentară, este defrenarea hipofizei anterioare, care începe să secrete prolactina, responsabilă de iniţierea lactaţiei. Este mecanismul neuro-endocrin al declanşării lactaţiei, lactogeneza. Pe lângă mecanismul neuro-endocrin, în determinismul lactogenezei este implicat şi un mecanism nervos. Astfel, după naştere, baroreceptorii uterini defrenează şi ei hipofiza anterioară, inhibată pe cale reflexă de distensia uterului. Dovada este faptul că, menţinându-se excitaţia baroreceptorilor prin distensia artificială a uterului cu parafină la animale, secreţia lactată nu se mai declanşează. Alături de baroreceptorii uterini, şi excitarea interreceptorilor canalului cervico-vaginal, prin traversarea mobilului fetal, influenţează hipofiza anterioară.

Lactaţia, o dată declanşată, trebuie întreţinută, întreţinerea lactaţiei, galactopoieza fiind condiţionate de reflexul de supt. Într-adevăr, reflexul de supt conduce la eliberarea de prolactină, ACTH, GH şi ocitocină, inhibând, în acelaşi timp, eliberarea de FSH şi LH.

Ocitocina produce atât contracţia celulelor mioepiteliale ale sânului, şi, prin aceasta, ejecţia laptelui, cât şi contracţia celulelor miometriale, determinând involuţia uterului.

Într-adevăr, observaţia clinică a demonstrat că involuţia uterului se produce mai rapid la femeile care alăptează, faţă de cele care renunţă la alimentaţia naturală.

În endocrinologia lăuziei, se descriu patru perioade:

• prima perioadă, care durează primele 10 zile din lăuzie, este perioada de regresiune, în care se produce involuţia mucoasei vaginale şi a endometrului, cu o eliminare hormonală foarte scăzută. În primele 8 zile de lăuzie, citologia vaginală de sarcină se modifică, celulele naviculare de sarcină dispar progresiv, fiind înlocuite de celulele tipice pentru perioada postpartum (celule rotunde, de talie mică, cu nucleul voluminos şi citoplasma bazofilă);

• a doua perioadă, care se întinde până la a 25-a zi de lăuzie, este perioada de reconstrucţie a mucoasei uterine. În această perioadă se constată o disociaţie morfologică în timp între aspectul mucoasei uterine şi al epiteliului vaginal, care rămâne hipotrofic;

• a treia perioadă, după a 25-a zi de lăuzie, este perioada de proliferare organizată armonios a endometrului şi de stimulare a epiteliului vaginal sub impuls estrogenic. Se redeşteaptă funcţia ovarului, dar ea este inhibată de prolactină, cât timp persistă alăptarea;

Scanned with OKEN Scanner

• a patra perioadă, după a 45-a zi de lăuzie. În această perioadă, vaginul este bine dezvoltat, bogat în glicogen, în timp ce endometrul este încă hipotrofic. La femeile care alăptează, regenerarea tractului genital este mai prelungită. Epiteliul vaginal rămâne atrofic, iar citologia vaginală este caracterizată prin celule intermediare şi profunde, rotunde şi de talie variabilă (256). Evoluţia hormonală în lăuzie este diferită la femeile care nu alăptează, faţă de cele care alăptează câteva zile sau mai mult. În prima categorie, secreţia prolactinei nu este întreţinută prin reflexul de supt. În consecinţă, secreţia de FSH şi LH nu este inhibată şi ovarele îşi reiau activitatea destul de repede.

La femeile care nu alăptează, menstruaţia apare la aproximativ 6 săptămâni după naştere, ciclurile menstruale fiind, de obicei, anovulatorii. În a doua categorie, alăptarea de câteva zile este suficientă pentru a inhiba ovarele pentru o perioadă variabilă de timp. Într-adevăr, reflexul de supt inhibă FSH şi LH, şi, prin aceasta, se inhibă restabilirea estrului şi ciclului menstrual, alăptatul la sân fiind considerat cel mai bun contraceptiv natural. Dar inhibiţia ciclului menstrual nu se poate prelungi la infinit şi ciclul reapare, la un moment dat, chiar în timpul alăptării, dacă aceasta se prelungeşte. Când menstruaţia revine, se pot stabili atât cicluri anovulatorii (cel mai frecvent), cât şi cicluri ovulatorii. O amenoree postpartum de 3-4 luni este considerată fiziologică la femeile care alăptează şi este atribuită inhibiţiei FSH şi LH prin reflexul de supt.

La femeia care nu alăptează, însă, o amenoree persistând peste 2 luni este patologică. Varietăţile şi etiologia amenoreelor patologice sunt:

- amenoree cauzate de leziuni traumatice ale endometrului după un chiuretaj;
- amenoree hiperhormonale, a căror identitate nu este stabilită;
- amenoree normohormonale în care endometrul este în repaus, prin pierderea receptivităţii ovariene sau uterine, care au fost incluse în cadrul metrozelor de receptivitate;
- amenoree hipohormonale, prin insuficienţă hipofizară (absenţa sau diminuarea FSH) sau prin insuficienţă ovariană (FSH normal şi estrogeni în cantitate scăzută). Denumirea este probabil eronată, sindromul clinic şi biologic incluzând numeroase insuficienţe hipofizare asociate cu FSH normal, dar cu carenţă de LH de origine hipotalamică;
- amenoree descrise ca sindroame complexe şi excepţionale, ca sindromul Sheehan, care este consecinţa necrozei ischemice hipofizare după hemoragii în timpul travaliului, sau sindromul Chiari-Frommel, caracterizat prin galactoree şi atrofia tractului genital. Alteori, dimpotrivă, după naştere se pot produce menstruaţii abundente, care se datorează unei hiperplazii glandulare sau glandulochistice, iar uneori, unui endometru hipoplazic sau distrofic.

1. Fiziologia lactaţiei

Glandele mamare sunt organe complementare ale aparatului reproducător feminin, care au funcţia de a secreta lapte adaptat la nutriţia nou-născutului.

Dezvoltarea glandei mamare şi instalarea lactaţiei sunt reglate de sistemul nervos central, care controlează funcţia gonadotropă a hipofizei anterioare. Staţia de control neurohormonal este hipotalamusul.

Scanned with OKEN Scanner

Centrii hipotalamici înşişi sunt integraţi unor centri encefalici superiori, în special rinencefalului şi formaţiei reticulate.

Aceşti centri acţionează asupra hipotalamusului printr-o acţiune permanentă pentru reglarea secreţiei de bază a hormonilor gonadotropi şi la rândul lor sunt reglaţi printr-un mecanism de feed-back de concentraţia de hormoni gonadotropi şi de hormoni sexuali.

Complexul hipotalamo-hipofizar are la vertebratele adulte:

a. o legătură hipotalamo-neurohipofizară – tractul nervos hipotalamo-hipofizar magnocelular – care conduce hormonii secretaţi de nucleii secretori ai hipotalamusului anterior (nucleul supraoptic şi nucleul paraventricular) la hipofiza posterioară;

b. o legătură adenohipofizară – sistemul port hipotalamo-hipofizar – care conduce la hipofiza anterioară vasele eferente ale eminenţei mediane.

La nivelul stratului intern (ependimar) al eminenţei mediane care conţine recesul ventriculului III, celulele ependimare (tanicite) vin în contact direct cu endoteliul capilar primar profund.

În această zonă există o cale de deversare directă din lichidul cefalorahidian în circulaţia portă a hormonilor şi mediatorilor, complementară contactelor neurovasculare.

În interrelaţiile extrem de complexe care duc la formarea laptelui se disting trei procese, fiecare fiind regizat de un sistem hormonal:

- dezvoltarea glandei mamare în vederea alăptării (*mamogeneza*);
- declanşarea lactaţiei imediat după naştere (*lactogeneza*);
- întreţinerea lactaţiei şi excreţia laptelui (*galactopoieza*).

Mecanismul de acţiune la nivelul glandei mamare care duce la iniţierea şi dezvoltarea activităţii secretorii a acesteia rezultă din intervenţia diverşilor factori hormonali cu acţiune simultană sau secvenţială, agonistă sau antagonistă.

- **Mamogeneza**

Glanda mamară atinge maturitatea sa morfologică în graviditate. În primele 4-5 luni are loc o expansiune considerabilă a parenchimului mamar, cu sporirea sistemului alveolar şi cu creşterea apreciabilă a vascularizaţiei şi debitului sangvin.

Tot în acest interval apar aşa-numitele modificări gravidice ale sânului: pigmentarea areolei, tuberculii Montgomery, nodulii de lactaţie, vascularizaţia venoasă subcutanată a sânului (Haller).

Principalele glande endocrine care reglează dezvoltarea glandei mamare sunt: hipofiza anterioară şi ovarele.

Dintre hormonii hipofizari, prolactina şi hormonul de creştere (STH) sunt cei mai importanţi pentru dezvoltarea glandei mamare şi s-a demonstrat că stimulează direct epiteliul glandei mamare.

Deşi aceşti hormoni acţionează, de obicei, împreună cu hormonii ovarieni, ei sunt capabili de a stimula direct dezvoltarea glandei mamare, chiar în absenţa hormonilor steroizi.

La şobolanul hipofizectomizat/ovariectomizat, s-a observat că injectarea de doze relativ mari de prolactină şi STH induce dezvoltarea sistemului lobulo-alveolar mamar. Injectarea acestor doi hormoni la şobolanul ovariectomizat a avut aceleaşi efecte.

Scanned with OKEN Scanner

Aceşti doi hormoni produc dezvoltarea lobulo-alveolară pe culturi de organe ale ţesutului mamar la şobolani, în absenţa steroizilor.

Acţiunea de dezvoltare şi de creştere a celor doi hormoni asupra glandei mamare a fost demonstrată şi prin transplantarea glandei hipofize direct lângă ţesutul mamar, la şobolani, observându-se dezvoltarea localizată a sistemului lobulo-alveolar.

Existenţa prolactinei umane a fost pusă în discuţie după ce unele lucrări au demonstrat o activitate lactogenică a hormonului somatotrop uman. La oaie şi la om s-au extras din hipofiză doi hormoni (somatotrop şi prolactina) total diferiţi biochimic, biologic şi imunologic. Până nu demult, prolactina umană serică a fost dificil de izolat şi măsurat, datorită asemănării cu hormonul de creştere.

Progresele explorărilor funcţionale, în speţă dezvoltarea tehnicii cromatografice şi radioimunologice, au făcut posibilă izolarea prolactinei umane.

De notat că la om s-au constatat şi reacţii imunologice încrucişate între STH şi prolactină.

Alături de hipofiza anterioară, ovarele au un rol deosebit în mamogeneză. Sub acest aspect, dezvoltarea glandei mamare în timpul sarcinii se poate împărţi în două perioade: în prima perioadă canalele galactofore proliferează (faza cinetică), apoi se formează acinii glandulari (faza colostrogenă). Relaţia cea mai importantă stabilită în acest mecanism este aceea dintre ovar şi funcţia sa mamogenetică.

Este ştiut faptul că estrogenii provoacă dezvoltarea canalelor galactofore, iar progesteronul acţionează pe epiteliul secretor, progesteronul neavând nici un efect asupra glandei mamare dacă acţiunea sa nu a fost precedată de acţiunea estrogenilor.

Varietatea de structură a acestor hormoni sugerează că interacţiunea lor asupra celulei mamare pune în joc mecanisme moleculare complexe. Astfel, impregnarea ţesutului mamar prin estrogeni apare ca fiind prealabilă acţiunii mamogene a prolactinei, iar progesteronul intervine în sinergie cu estrogenii în sensibilizarea ţesutului mamar, printr-un mecanism necunoscut.

Proliferarea satisfăcătoare a ţesuturilor şi canalelor glandulare în timpul sarcinii este o condiţie pentru ca glanda mamară să producă secreţia lactată (423).

La animalele de experienţă s-a arătat că estrogenii şi progesteronul sunt ineficace în mare măsură în stimularea dezvoltării glandei mamare în absenţa hipofizei anterioare. Deci, hipofiza ar fi o punte indispensabilă prin intermediul căreia ar acţiona hormonii ovarieni.

Când estrogenii şi progesteronul sunt administraţi la şobolanul hipofizectomizat, nu produc dezvoltarea glandei mamare decât dacă sunt administraţi împreună cu prolactina, STH sau cu ambii hormoni.

S-a observat că administrarea de estrogeni şi, într-o mai mică măsură, de progesteron, stimulează secreţia de prolactină de către hipofiza anterioară. Acesta este, probabil, mecanismul prin care ei produc dezvoltarea glandei mamare.

Dar steroizii sexuali acţionează şi direct asupra epiteliului glandei mamare, împreună cu prolactina şi GH.

Faptul că hormonii pot induce dezvoltarea glandei mamare în absenţa steroizilor sexuali, în timp ce steroizii sexuali sunt în mare măsură ineficaci în absenţa hipofizei, poate duce la concluzia că hipofiza este mai importantă decât ovarele pentru

Scanned with OKEN Scanner

dezvoltarea glandei mamare, deşi steroizii sexuali furnizează stimulul iniţial (prin pituitară) pentru dezvoltarea glandei mamare.

Este, în sfârşit, general admis că estrogenii inhibă, la nivelul acinilor, acţiunea prolactinei şi împiedică astfel secreţia apocrină, caracteristică lactaţiei.

Acest aspect va fi mai marcant la nivelul tubilor excretori, unde are loc o secreţie merocrină.

Ca şi estrogenii, progesteronul inhibă la nivelul acinilor (dar în mai mică măsură ca aceştia) stimularea secreţiei lactogene de către prolactină şi induce o retenţie de sodiu şi apă mai marcantă ca cea estrogenică, pentru că structura sa chimică este apropiată de aceea a dezoxicorticosteroizilor.

Dar în timpul gestaţiei, mai ales, la mijlocul sarcinii, şi placenta poate să joace un rol important în creşterea glandei mamare.

Placenta secretă un hormon de creştere – hormonul lactogenic placentar (HPL) la nivelul sinciţiotrofoblastului, hormon pe care îl deversează în circulaţia maternă, producţia sa zilnică fiind considerabilă, de ordinul gramului (423). Are un ciclu de reconstituire rapid, constituind astfel unul dintre principalii hormoni sintetizaţi de placentă.

Activitatea sa biologică se manifestă printr-o acţiune mamogenetică, aceste extracte de HPL producând creşterea mamelelor la animalele de experienţă printr-o acţiune asemănătoare hormonului de creştere.

Şi alte glande endocrine, ca tiroida şi cortexul suprarenal, pot influenţa dezvoltarea glandei mamare fără a fi însă esenţiale în acest proces. Într-adevăr, tiroida influenţează şi dezvoltarea glandei mamare, direct şi indirect, prin hipofiza anterioară şi alte organe.

Hipotiroidismul, în general, conduce la o dezvoltare mamară redusă, deşi la unele specii (de exemplu, la şobolan) poate permite dezvoltarea glandei mamare.

Efectele hipertiroidismului asupra glandei mamare sunt şi ele variabile, depinzând de gradul de hipertiroidism şi specia animală.

La şobolani, administrarea de hormoni tiroidieni conduce la încetinirea dezvoltării glandei mamare, în timp ce la şoareci şi la vaci s-a văzut că duce la dezvoltarea glandei mamare.

Steroizii corticosuprarenalieni nu sunt nici ei esenţiali pentru creşterea glandei mamare şi suprarenalectomia, practic, nu are efect asupra structurii mamare, dacă terapia de substituţie este menţinută. Oricum, steroizii suprarenali pot avea aceleaşi efecte asupra dezvoltării glandei mamare ca şi steroizii ovarieni, dacă sunt administraţi în doze mari la animale. În plus, corticosuprarenala poate secreta cantităţi variabile de steroizi, care pot stimula dezvoltarea glandei mamare.

În concluzie, procesul mamogenetic declanşat la pubertate este rezultatul sincronizării proceselor secretorii ale agregatului nodal central (hipotalamo-hipofizar) cu cele ale agregatului nodal periferic (ovar-sân) ale gonadostatului.

GnRH stimulează eliberarea de prolactină, iar acţiunea este potenţată de estrogeni. Aceasta sugerează o interacţiune paracrină între gonadotropi şi lactotropi, acţiune intermediată de estrogeni, ultimii cu impact direct pe sân.

Estrogenii induc o dezvoltare impetuoasă a epiteliului glandular mamar, dar care necesită prezenţa insulinei. Diferenţierea finală a celulelor epiteliului alveolar în celule producătoare de lapte este realizată în prezenţa prolactinei, dar după

Scanned with OKEN Scanner

prealabila acțiune a cortizonului și insulinei. Întregul proces depinde de prezența unei minime cantități de hormoni tiroidieni.

- **Lactogeneza**

Lactogeneza, mecanismul de declanșare, de inițiere a lactației, este un proces complex; iar mecanismul neuroendocrin responsabil de aceasta nu este încă precizat clar.

Lactogeneza are la bază două mecanisme: neuroendocrin și nervos.

Determinismul neuroendocrin. În concepție clasică, se admite că după naștere, dispariția hormonilor placentari defrenează hipofiza anterioară. În consecință, aceasta începe să secrete prolactina.

Apariția secreției lactate după scăderea bruscă a hormonilor placentari apare astfel ca un fenomen de privațiune hormonală, comparabil cu declanșarea menstruației.

În lumina ultimelor cercetări de neuroendocrinologie, lactogeneza este un proces mai complex.

Astfel, după dezvoltarea țesutului secretor mamar, numai prolactina și steroizii corticali inițiază și mențin lactația, deși și alți hormoni pot influența nivelul producerii laptelui. Se crede că o creștere în secreția prolactinei și a steroizilor ACTH – (corticoizi) ar fi responsabilă de inițierea lactației în perioada de parturiție.

La șobolani, cobai și oi hipofizectomizate, cu glanda mamară dezvoltată, este suficientă administrarea de prolactină și ACTH sau steroizi corticoizi, pentru ca să se producă secreția lactată.

Efectele hormonilor steroizi asupra lactogenezei sunt de interes particular. Astfel, inițierea lactației nu are loc de obicei în timpul gestației, deoarece există o insuficiență fie de prolactină, fie de steroizi corticoizi, fie a ambilor hormoni. Acești hormoni nu sunt crescuți semnificativ în timpul gestației, deoarece cantitatea mare de hormoni ovarieni prezenți în timpul gestației crește captarea steroizilor corticali de către transcortină, realizând un hormon biologic inactiv, iar predominanța progesteronului asupra estrogenilor în timpul gestației oprește secreția prolactinei pituitare.

În sprijinul acestei ipoteze vine o serie de lucrări experimentale ale autorilor americani. Astfel, s-au dovedit trei aspecte importante.

1. Administrarea de estrogeni sau estrogeni și progesteron crește legarea proteică a corticoizilor, făcându-i biologic inactivi.

2. Numai estrogenii pot crește secreția prolactinei și chiar să inițieze lactația, în timp ce administrarea concomitentă a progesteronului poate contracara aceste efecte ale estrogenilor.

O dovadă a acțiunii defavorabile a progesteronului asupra lactației este dată de folosirea contraceptivelor. Astfel, Sattartwaite și Gamble, folosind Norethynodrel în doze de 5 și 10 mg, au raportat diminuarea lactației, iar Rice-Wray, Goldziner și Aranda-Rossel au subliniat că Orthonovum (10 mg) provoacă diminuarea sau oprirea lactației la 32,5% din cazuri.

Alte experiențe, cu diferite preparate, au dus la concluzia că, cu cât sunt mai mari dozele de progesteron, cu atât este mai mare gradul de scădere a lactației.

După S. Kann și L. Houdeline (1978), progesteronul ar limita acțiunea prolactinei, opunându-se sintezei receptorilor prolactinici. Pe altă parte, progesteronul

Scanned with OKEN Scanner

injectat simultan cu doze moderate de prolactină diminuează considerabil efectele acesteia (423).

3. Când estrogenii şi progesteronul sunt daţi în doze adecvate pentru stimularea dezvoltării glandei mamare, administrarea prolactinei sau a steroizilor corticoizi este mai puţin eficace în producţia secreţiei lactate. Această ultimă acţiune poate fi legată şi de efectul aparent al dozelor mari de steroizi sexuali în inhibarea lactaţiei.

Lucrările lui Cowie şi Folley au dovedit acţiunea stimulatoare a dozelor mici de estrogeni asupra eliberării de prolactină.

Estrogenii stimulează secreţia de prolactină şi prin efect direct asupra pituitarei anterioare, cum au arătat Nicoll şi Meites, Kanematsu şi Sawyer, precum şi Ramirez şi McCann, ori prin inhibiţia centrilor hipotalamici responsabili de eliberarea factorilor inhibitori de prolactină. Meites şi Turner, Cowie şi Folley au arătat că dozele mici de estrogeni sunt mai eficace decât cele mari, iar dozele mari inhibă chiar lactaţia. Cât priveşte acţiunea glucocorticoizilor, aceştia ar exercita un rol amplificator al acţiunii lactogene a prolactinei (423).

Experienţe recente au demonstrat că administrarea prolactinei, a steroizilor corticoizi sau a ambelor poate iniţia la animalele gravide lactaţia fără a perturba starea de sarcină. La iepuroaicele gravide, injectarea de prolactină sau steroizi corticoizi a iniţiat secreţia de lapte şi injectarea ambilor hormoni a fost mai eficace decât administrarea separată. Această observaţie arată că deficitul de prolactină şi ACTH – este responsabilul primar pentru absenţa lactaţiei în timpul gestaţiei.

Deoarece hormonii ovarieni influenţează aceste acţiuni în timpul gestaţiei, se poate conchide că acestea exercită o influenţă inhibitoare asupra lactaţiei. La sfârşitul gestaţiei există o scădere a steroizilor placentari şi ovarieni şi o creştere a prolactinei, ACTH şi hormonilor corticoizi, rezultând iniţierea lactaţiei.

Şi alţi hormoni participă la iniţierea lactaţiei. În hipotiroidism, secreţia de lapte este redusă, iar administrarea de hormoni tiroidieni poate creşte secreţia de lapte.

Injectarea de STH în anumite doze, la rumegătoare, creşte şi producţia de lapte. Totuşi, nu există o dovadă evidentă că la femeile care alăptează nivelul STH seric este crescut, ceea ce sugerează că nu este un hormon important pentru lactaţie la om.

Iată, deci, că mecanismul lactogenezei este încă neelucidat. Oricare ar fi mecanismul de acţiune, este însă sigur că prolactina reprezintă agentul principal al lactogenezei, fiind transportată pe cale sangvină până la efector.

Un rol important revine hormonilor corticosuprarenalieni, care, controlând metabolismul apei, favorizând retenţia de sodiu, antrenând o hiperglicemie şi mobilizând grăsimile din depozit, pun astfel la dispoziţie materialul necesar pentru sinteza laptelui. Rezultă că ACTH-ul, ţinând sub control glucocorticoizii (cortizonul şi hidrocortizonul) este un element important în lactogeneză. Totuşi, rolul prolactinei este esenţial, glucocorticoizii exercitând un rol amplificator al acţiunii lactogenetice a prolactinei.

Determinismul nervos. După naştere, baroreceptorii uterini eliberează hipofiza anterioară, inhibată pe cale reflexă la distensia uterului. Dovadă este faptul că, menţinându-se excitaţia baroreceptorilor (experimental, la animale) prin distensia artificială a uterului cu parafină, secreţia lactată nu se opreşte. La fel, excitarea interoreceptorilor canalului cervico-vaginal prin trecerea mobilului fetal influenţează

Scanned with OKEN Scanner

hipofiza. Aceasta dovedeşte importanţa rolului mecanismelor reflexe ca punct de plecare uterin în declanşarea secreţiei lactate.

- **Galactopoieza**

Prin galactopoieză se înţelege întreţinerea lactaţiei şi excreţia laptelui, aceste două procese fiind strâns unite.

Reflexul de supt este principalul factor responsabil de menţinerea lactaţiei în postpartum. Reflexul de supt conduce la eliberarea de prolactină, ACTH, STH şi ocitocină.

Prolactina şi ACTH sunt cei doi hormoni ai pituitarei anterioare, esenţiali pentru lactaţie, iar ocitocina este ncesară pentru ejecţia rapidă a laptelui (*let down milk regulation*) prin stimularea contracţiilor celulelor mioepiteliale şi fibrelor musculare netede ale glandei mamare.

În plus, reflexul de supt poate iniţia creşterea mamară şi lactaţia. În această conexiune este interesant faptul că ovarele nu sunt esenţiale în lactaţie, în postpartum, suptul menţinând integritatea structurală a glandei mamare, atât în prezenţa cât şi în absenţa ovarelor.

Reflexul de supt inhibă eliberarea de FSH şi LH hipofizar, împiedicând restabilirea estrului. Inhibarea ciclului menstrual nu este legată de cantitatea de lapte produs, ci de intensitatea de stimulare.

Este posibil ca prolactina (PRL) să acţioneze direct asupra hipotalamusului pentru a împiedica creşterea hormonului luteinizant (LH) care stimulează ovulaţia sau poate modifica modalităţile de eliberare a LH, care se face pulsatil.

Se poate, de asemenea, ca PRL să exercite indirect un efect inhibitor asupra LH şi asupra altor hormoni sexuali.

Se poate, în fine, ca stimularea mamelonului să împiedice ovulaţia printr-un mecanism suplimentar care nu se face prin intervenţia PRL (423).

La şobolani s-a observat că suptul în postpartum scade nivelul PIF hipotalamic şi LH-RH, ceea ce explică secreţia crescută de PRL şi secreţia scăzută de LH în pituitară. Efectul stimulant al suptului asupra altor hormoni hipotalamici hipofizotropi nu este încă dovedit, dar este posibil ca PRL să crească şi FSH-RH să scadă.

La reflexul de supt, P. Rosa adaugă un alt mecanism în galactopoieză, un automatism mamar: baroreglarea (control prin presiune). S-a dovedit că dacă presiunea intralobulară creşte, secreţia lactată scade. Baroreglarea face ca golirea sânilor să suscite direct activitatea secretorie a epiteliului, iar umplerea lor, oprirea secreţiei.

Reflexul de supt rămâne principalul factor responsabil de întreţinerea şi excreţia laptelui, conducând la eliberarea de PRL şi ocitocină, în primul rând, ca şi de ACTH şi STH.

PRL ocupă un loc unic între hormonii pituitarei anterioare datorită faptului că, la un animal sănătos, numai o creştere în secreţia PRL poate conduce la dezvoltarea glandei mamare şi mai ales la iniţierea şi întreţinerea lactaţiei. După Şt. Milcu şi Aneta D. Muster, PRL a fost găsită în cantităţi mari în primele 14 zile postpartum, în urină şi în lapte. După stabilirea secreţiei lactate, cantitatea de PRL scade foarte mult.

Conţinutul hipofizei în PRL creşte după naştere cu 100% faţă de sarcină, în care era crescut deja cu 60%.

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce priveşte ocitocina, aceasta este produsă în acelaşi timp cu vasopresina (ADH) de către nucleii supraoptic şi paraventricular, ambii hormoni fiind stocaţi în retrohipofiză (fiind, deci, produşi diencefalici, nu hipofizari).

Se ştie din lucrările lui D. Vigneaud (1953) că există, de fapt, trei hormoni retrohipofizari, care sunt, toţi, nonapeptide formate dintr-un ciclu pentapeptidic şi o catenă lineară de patru aminoacizi.

Se disting astfel două vasopresine: lizinvasopresina (ai cărei acizi aminaţi specifici sunt lizina şi fenilanina) şi argininvasopresina (ai cărei acizi aminaţi specifici sunt arginina şi alanina).

Ocitocina, dimpotrivă, are ca acizi aminaţi specifici leucina şi izoleucina.

Vasopresina şi ocitocina au proprietăţi similare, dar inegale, ocitocina producând ejecţia laptelui prin contracţia celulelor mioepiteliale ale acinilor şi ale canalelor excretoare şi constituind stimulul fiziologic al miometrului (423).

Sala şi colaboratorii au studiat recent efectul de ejecţie al laptelui indus de ocitocină prin înregistrarea presiunii intramamare. Acest efect este de 40-50 ori mai mare decât al vasopresinei.

În afară de reflexul de supt, un rol deosebit îl are şi reglarea nervoasă a cortexului, lucru dovedit de factorii nocivi, care acţionează asupra psihicului, diminuând secreţia lactată, sau de modificarea secreţiei lactate prin psihoză şi sugestii.

Recent, s-a raportat că numai vederea şi mirosirea sugarilor, puilor, este suficientă pentru provocarea secreţiei de PRL la şobolance.

Acest stimul acţionează probabil prin hipotalamus şi este încă un exemplu al influenţei stimulilor mediului înconjurător asupra secreţiei hormonilor hipofizari.

La fel, există dovezi că stimulul psihic poate produce secreţie de ocitocină şi ACTH. Un aspect deosebit, particular, al reglării nervoase a secreţiei lactate de către scoarţa cerebrală îl constituie controlul neural al dezvoltării glandei mamare şi al lactaţiei. Controlul secreţiei PRL de către cortex este unic, datorită faptului că acesta este singurul dintre cei şase hormoni ai hipofizei anterioare, a cărui secreţie este inhibată cronologic de către hipotalamus, prin hormonul inhibitor de PRL (PIF). Mecanismele reglatoare ale secreţiei de PRL continuă să fie puţin cunoscute. Există factori inhibitori şi stimulatori de origine hipotalamică: dopamina deprimă secreţia de PRL direct şi poate fi un stimul pentru PIF, în timp ce serotonina exercită o acţiune stimulatoare.

Alte substanţe, dimpotrivă, cresc secreţia de PIF şi prin aceasta au o acţiune depresivă asupra PRL: L-dopa, piridoxina, alcaloizii de ergotină. Acestea diminuă eliberarea de PRL hipofizară prin modificarea membranei celulare.

Creierul mamiferelor exercită o influenţă inhibitoare asupra secreţiei PRL de către hipofiza anterioară. S-a dovedit că extractele de ţesut hipotalamic de la mamifere inhibă secreţia de PRL, ceea ce atestă prezenţa PIF în hipotalamus.

PIF pare să fie separat din punct de vedere chimic de ceilalţi hormoni hipotalamici, deşi este neconcludent, dacă este complet separat de LH-RH. Separarea parţială pare a fi obţinută de câteva fracţiuni de Sephandex.

Stimularea experimentală sugerează că regiunile hipotalamice care guvernează reglarea LH-RH şi PIF sunt diferite. Se pare că PIF este un hormon distinct, dar este necesară mai departe o muncă intensă pentru a ajunge la concluzii certe. N-a fost separat izolat din plasmă, dar există câteva studii în care conţinutul PIF în hipotalamus a fost pus în legătură cu alterarea secreţiei de PRL.

Scanned with OKEN Scanner

Unii autori asimilează PIF cu dopamina, în timp ce alţii presupun că există un factor hipotalamic independent. Ipoteza unui agent liberator de PRL (PRF) sensibil la serotonină este avansată, dar nedemonstrată.

Când conexiunile dintre hipotalamus şi hipofiza anterioară sunt întrerupte, ca într-o leziune a eminenţei mediane, secţiunea bazei hipofizei sau transplantarea hipofizei într-un alt loc al organismului, atunci secreţia PRL este crescută, iar a celorlalţi hormoni hipofizari anteriori (STH, ACTH, TSH, FSH şi LH) este considerabil redusă.

Se pare că sindromul Chiari-Fromel poate fi un exemplu al relaţiei reciproce, văzută de obicei între secreţia PRL şi gonadotrofine (FSH şi LH), adică în timpul lactaţiei imediat postpartum, în perioada prepubertară şi după ovariectomie sau administrarea de estrogeni. În fiecare din aceste situaţii, când secreţia de PRL este crescută, secreţia de gonadotrofine este scăzută şi invers. Numeroşi agenţi farmacologici şi fiziologici pot interfera, activând sau deprimând cele două căi, dopaminergică şi serotoninergică, implicate în controlul secreţiei de PRL.

Mulţi stimuli din mediul înconjurător: stresuri, droguri (rezerpina, clorpromazina, acetilcolina, meprobamatul, epinefrina, serotonina, eserina) şi posibil, tulburări funcţionale şi lezionale ale sistemului nervos central (tumori) deprimă secreţia de către hipotalamus a PIF şi conduc la secreţia de prolactină crescută.

În sfârşit, β-endorfina şi opiaceele inhibă eliberarea dopaminei, iar acidul gammaaminobutiric şi prostaglandinele acţionează direct asupra hipofizei sau interferează cu mediatorii hipotalamici (Piero Fioretto, Gian Benedeto şi Melis, 1981).

Culturile de hipofiză anterioară s-au dovedit a avea secreţie prolactinică îndelungată (multe săptămâni), în timp ce secreţia de STH a continuat doar câteva zile, dând dovadă că aceşti doi hormoni sunt diferiţi.

Singurul hormon care s-a dovedit că inhibă secreţia PRL este însuşi PRL. S-a dovedit că injectarea de doze mari de PRL sau injectarea de PRL în eminenţa mediană a şobolanului creşte conţinutul PIF hipotalamic şi scade concentrarea PRL hipofizare.

- **Secreţia lactată**

Laptele este elaborat de celulele epiteliale ale acinilor glandulari. În concepţia clasică, la sfârşitul procesului de elaborare, celulele secretorii îşi amputează porţiunea apicală, care cade în lumenul acinilor. Este o secreţie de tip „holomerocrin", între supturi secreţia fiind merocrină, iar în timpul suptului holocrină.

Laptele este o emulsie de grăsimi într-o soluţie zaharată de albuminoide. Are o compoziţie similară cu a laptelui de vacă, însă cu o valoare calorică mică (100 g = 60 cal) şi cu o valoare biologică mare.

Secreţia din primele 5-6 zile (colostrul) este bogată în albumine şi săruri dar săracă în glucide, lipide şi cazeină, fiind o secreţie a canalelor excretoare ale sânului. Epiteliul tubular nu este capabil decât de o secreţie merocrină, adică prin traversarea membranei celulare intacte, în timp ce acinii sunt sediul unei secreţii apocrine, cu distrucţia parţială a celulei, de unde compoziţia diferită a laptelui de cea a colostrului.

Recent, într-un studiu modern asupra mecanismului de secreţie, Kurosumi reconsideră teoria clasică împărţind secreţia merocrină în: apocrină (pierderea unei părţi din celulă) şi ecrină (fără pierderea citoplasmei).

Scanned with OKEN Scanner

Acest lucru este în contrast cu folosirea termenilor merocrin şi ecrin ca sinonime. Trebuie subliniat faptul că termenul „apocrin" nu înseamnă spargerea celulei, expulzând citoplasma, cum a arătat microscopia obişnuită.

Kurosumi consideră că secreţia mamară se desfăşoară în două moduri: microapocrin şi ecrin.

Secreţia celulelor mamare are toate caracteristicile de hiperactivitate şi sinteză.

Nucleul este sferic, există numeroşi ribozomi liberi, reticulul endoplasmatic este gros, aparatul Golgi este clar, bine dezvoltat şi situat între apex şi nucleul celulei.

Unele dintre produsele de sinteză (de exemplu globule de grăsimi şi granule de proteină) pot fi văzute pe suprafaţa apicală, unde se constată prezenţa de microvili, iar membrana celulară bazală este plisată. Aceste pliuri sunt răspunzătoare, probabil, în parte, de eficienţa eliminării precursorilor metabolici din sânge.

De exemplu, glanda mamară de oaie poate elimina cei mai mulţi acizi aminaţi şi β-hidroxibutiraţi din sânge printr-un canal al glandei.

Celulele sunt conectate prin joncţiuni strânse şi, la fel, către apexul celular, deşi o porţiune considerabilă a celulei poate proemina în lumen. Studii recente dovedesc că în mecanismul secreţiei lactate poate fi incriminat şi alt proces, care poate explica acţiunea hormonală asupra glandei mamare.

Astfel, în timpul lactaţiei, Na^+ şi K^+ activate de ATP-ază se găsesc lângă extremitatea laterală a celulelor, în afara membranei apicale. De notat că în ţesuturile animalelor care nu alăptează, acest lucru nu este obligatoriu.

Iniţierea lactaţiei este acompaniată de o pierdere sau înlocuire a ionului de Na^+. Pompa de sodiu, acţionând asupra membranei bazale, face ca Na^+ şi K^+ să fie distribuiţi pasiv. Foarte interesant este faptul că specificitatea pompei poate fi schimbată pentru a pompa ioni de Cl^- în celulă în loc de K^+. O astfel de schemă poate să demonstreze schimbarea compoziţiei laptelui în lactaţia întârziată, când Na^+ şi Cl^- cresc, iar lactoza şi K^+ scad.

La iepure, osmolaritatea sărurilor din lapte nu se schimbă în timpul lactaţiei. Scăderea lactozei este acompaniată de scăderea K^+, dar în acelaşi timp, se constată o creştere a Cl^- şi, în special, a Na^+.

Probabil este vorba de o schimbare în caracteristicile de transport ale membranei celulare, care poate fi redresată prin administrarea de PRL.

În prezent este bine stabilit că PRL are o acţiune importantă în transportul ionic în multe ţesuturi la vertebrate şi posibilitatea de a acţiona asupra ATP-azei membranei celulare mamare poate fi uşor testată. Acţiunea PRL în suprimarea specificităţii ATP-azei membranei apicale poate să nu fie directă, ci mediată de către nişte componenţi ai laptelui: calciu, magneziu, citraţi, fosfaţi, lactoză, acizi graşi, prezenţi în cantitate mare în acest lichid.

Sistemul endocrin participă şi în procesele ce se petrec la nivelul glandei mamare, PRL fixându-se pe receptori specifici la acest nivel.

Sinteza lipidelor din lapte se face din acetat şi din β-hidroxibutirat. Lipogeneza este favorizată de insulină, în timp ce 11-oxisteroizii au o acţiune antiinsulinică.

Metabolismul glucidic, care duce la formarea de lactoză, glucoză şi galactoză se realizează în ţesutul mamar sub controlul hormonilor corticosuprarenalieni, în special al cortizolului.

Scanned with OKEN Scanner

În metabolizarea protidelor cu sintetizarea de lactalbumină şi lactoglobulină participă hormonul somatotrop hipofizar.
În concluzie, fenomenul lactaţiei pare complicat şi insuficient clarificat. Progresele realizate în ultimii ani de neuroendocrinologie şi introducerea tehnicilor de dozare radioimunologică au deschis, însă, noi perspective în explorarea hormonală a hipofizei şi în consecinţă şi în elucidarea mecanismului care conduce la secreţia lactată (311).

2. Patologia lactaţiei

Tulburările secreţiei lactate întâlnite în lăuzie sunt fie în minus, prin insuficienţă deci, ca agalactiile şi hipogalactiile, fie prin exces, ca hipergalactiile.
Prin agalactie se înţelege lipsa oricărei secreţii lactate în cursul lăuziei sau scăderea progresivă a secreţiei lactate după primele zile de alăptare, pe fondul unei secreţii iniţial scăzute. Prin hipogalactie („hipo = scăzut", „gala" = lapte), trebuie înţeleasă o secreţie de lapte insuficientă în orice perioadă a alăptării, care impune adăugarea de lapte de mamă străin, sau alte alimente, pentru a asigura o dezvoltare eutrofică a sugarului.

Hipergalactia se caracterizează printr-o secreţie exagerată de lapte, care variază între 5-7 litri de lapte pe zi, femeia fiind nevoită să evacueze sânii chiar după înţărcare. Pe lângă tulburările secreţiei lactate prin insuficienţă sau prin exces, în practica medicală se întâlneşte şi angorjarea mamară, în care este vorba de congestia sânilor, cauzată de un edem interstiţial, cu distensie areolo-mamară, evoluând cu dureri şi febră. Fără îndoială însă, dintre aceste tulburări ale secreţiei lactate, hipogalactiile se întâlnesc cel mai frecvent în practica medicală, într-o proporţie care oscilează între 2,8 – 6,4%.

• **Agalactia,** lipsa oricărei secreţii lactate în lăuzie, poate fi *primară* sau *secundară*, cu etiopatogenie diversă, mamară, endocrină sau complexă.

Agalactia primară se întâlneşte foarte rar şi impune investigaţii complexe – epidemiologice, clinice şi paraclinice, privind patologia morfogenetică mamară, diversele leziuni areolo-mamelonare incompatibile cu eliminarea secreţiei lactate sau agresiunile pre-, intra- şi postnatale.

Dacă bolile care lipsesc sânul de hormonii care-i sunt necesari dezvoltării survin timpuriu, determină amastia sau aplazia mamară (absenţa sau dezvoltarea lui insuficientă).

Dacă aceste boli survin după ce sânul s-a dezvoltat, produc micromastie prin involuţia lui.

Din această categorie de boli fac parte insuficienţele ovariene **primitive,** disgenetice (ovarele disfuncţionale, sindromul Turner etc.) şi **secundare** (insuficienţa hipofizară, boala Addison). În aceste cazuri, modificările de volum ale sânului sunt proporţionale cu intensitatea insuficienţei ovariene. Unele aplazii mamare sunt însă consecinţa unor tulburări genetice care interesează simultan ovarul şi sânul, ca în unele cazuri de sindrom Turner (sindrom plurimalformativ cu insuficienţă ovariană severă prin anovarie), sau mugurele mamar în exclusivitate.

În unele aplazii mamare, se pot incrimina cauzele genetice, sărăcia siturilor de recepţie, care însă nu se însoţesc de modificări hormonale.

Scanned with OKEN Scanner

De obicei, agalactia primară corespunde unei aplazii mamare totale. Cât priveşte agalactia secundară, trebuie reţinută forma particulară a sindromului Sheehan, în care este vorba de o insuficienţă hipofizară care se instalează ca urmare a unei necroze hipofizare. După o naştere laborioasă cu hemoragii severe, agalactia trebuie considerată un simptom precoce al sindromului Sheehan.

Tratament. Dat fiind faptul că tratamentul curativ al agalactiilor, în special al celor primare este imposibil de efectuat, aceste tulburări corespunzând, de obicei, unei aplazii mamare totale, accentul trebuie pus pe tratamentul profilactic.

Organizarea şi dezvoltarea serviciilor de ginecologie infantilă şi a adolescenţei constituie prima verigă din lanţul măsurilor profilactice. Medicul ginecolog-obstetrician, alături de endocrinolog şi medicul pediatru, trebuie să supravegheze dezvoltarea morfologică generală şi genitală a fetiţelor, în special peripuberal şi, în acelaşi timp, să depisteze şi să trateze toate afecţiunile, manifeste sau latente, care ar putea influenţa funcţia reproductivă a viitoarei mame (434).

În felul acesta, se pot corija insuficienţele endocrine (ovariene) printr-un tratament substitutiv adecvat. Vorbind de agalactia din cadrul sindromului Sheehan, tratamentul preventiv este singurul tratament eficace şi constă din respectarea ritmicităţii consultaţiilor prenatale şi o asistenţă calificată la naştere. Pentru tratamentul curativ al sindromului Sheehan se folosesc în scop substitutiv hormonii glandelor periferice deficitare.

• **Hipogalactia.** Hipogalactia adevărată este situaţia în care, cu toate terapeuticile încercate, nu s-a reuşit a se declanşa o secreţie lactată suficientă, între a 8-a şi a 11-a zi de la naştere.

Această precizare este necesară, pentru a elimina perturbările trecătoare, de ordin funcţional, ale declanşării lactaţiei (turgescenţa sânilor).

Clasic, hipogalactiile se împart în hipogalactii primare şi secundare, alţi autori clasificând hipogalactiile după momentul apariţiei, în imediate, în perioada neonatală (prima lună) şi tardive (după 2-3 luni). Cea mai cuprinzătoare şi corectă clasificare a hipogalactiilor este însă clasificarea etiologică şi anatomo-fiziologică, cu consecinţe practice importante.

În această clasificare, se deosebesc două mari grupe: hipogalactii de **cauze materne** şi hipogalactii datorate nou-născutului.

A. Hipogalactiile de cauze materne se împart, la rândul lor, în nouă grupe:

1. hipogalactii anatomice (anomalii mamelonare, ca mameloane plate, ombilicate, cicatrici chirurgicale etc.);
2. hipogalactii medicamentoase (droguri primite în timpul sarcinii şi lăuziei, antibiotice etc.);
3. hipogalactii prin afecţiuni contemporane sarcinii (preeclampsie, eclampsie, boli febrile intercurente etc.);
4. hipogalactii prin factori obstetricali (intervenţii obstetricale sau chirurgicale, hemoragii masive etc.);
5. hipogalactii prin afecţiuni ale lăuziei (mastite, infecţii puerperale etc.);
6. hipogalactii prin oboseala mamei şi carenţe alimentare şi vitaminice;
7. hipogalactii prin patologie cronică a mamei (cardiopatii, nefropatii etc.);
8. hipogalactii de cauză neuropsihică;
9. hipogalactii de cauză neuro-hormonală.

Scanned with OKEN Scanner

B. Hipogalactiile datorate nou-născutului se împart, la rândul lor, în două grupe:

1. hipogalactii prin defecte de tehnică a aplicării la sân;
2. hipogalactii prin insuficienţa reflexului de supt (423).

Factorul endocrinologic determinant al hipogalactiilor este foarte greu de apreciat, cercetările actuale tinzând să considere hipogalactiile ca o primă etapă a insuficienţei hipofizare, tiroidiene şi chiar a corticosuprarenalelor. Participarea hipofizei în etiologia hipogalactiilor, este, fără îndoială, primordială, în special prin prolactină, dar şi prin ceilalţi hormoni tropici hipofizari.

La fel, explorarea funcţiei tiroidei şi a corticosuprarenalelor a demonstrat că perturbările acestor glande pot fi incriminate în etiologia hipogalactiilor (423).

Tratament. Deoarece, până în prezent, nu dispunem de mijloace terapeutice de valoare indiscutabilă, tratamentul profilactic rămâne cel mai eficace. Psihoprofilaxia, instruirea în tehnica suptului, masajul sânilor şi manoperele pentru formarea mamelonului, precum şi tratarea fisurilor sau ragadelor, fac parte din profilaxia hipogalactiilor.

În tratamentul curativ, administrarea de hormoni tiroidieni (tiroxina), administrarea de rezerpină (în cazurile cu hipertensiune indusă de sarcină, care scade conţinutul hipotalamic al PIF, ca şi administrarea de ocitocină (în angorjarea mamară), a dat rezultate favorabile.

Utile sunt şi metodele fizioterapeutice (radiaţii ultraviolete şi ultrascurte) pentru efectul lor fiziologic asupra metabolismului general şi mineral, ca şi metodele reflexoterapice (N.N. Gheorghiu şi colab.).

• **Hipergalactia,** o secreţie exagerată de lapte, apare, de obicei, pe fondul unei hipertrofii mamare, cu dezvoltare excesivă lobulo-alveolară, cu sau fără alte modificări endocrine însoţitoare de tip hiperfuncţional.

Hipertrofia mamară, macromastia, poate fi interpretată ca fiind datorată unei creşteri a receptivităţii sau unei depuneri adipoase anormale.

Trebuie subliniat însă faptul că sânii voluminoşi, adipoşi, nu sunt totdeauna activi în lactaţie. Totuşi, această anomalie funcţională este foarte greu de conceput să fie datorată unui exces de prolactină, pare a fi mai curând consecinţa unui drenaj în circulaţia glandei.

După alţi autori, hipergalactia din cursul alăptării nu poate fi considerată patologică. Se notează, totuşi, că hipergalactiile se pot întâlni frecvent în cursul sindromului prediabetic. Acest lucru trebuie să fie considerat ca un semnal de alarmă pentru o femeie care alăptează şi la care apare o secreţie exagerată de lapte. Până în prezent, corectarea terapeutică a hipergalactiilor este foarte dificilă. Importanţa practică a hipergalactiei constă însă în faptul că există o limită foarte fragilă între această entitate şi hipogalactia secundară.

Scanned with OKEN Scanner

D. PATOLOGIA OVARIANĂ CORELATIVĂ (SINDROMUL ENDOCRINO-GINECOLOGIC AL ENDOCRINOPATIILOR)

În anul 1968, academicianul Ştefan Milcu, în introducerea la prima ediţie a volumului „Endocrinologie ginecologică", propunea pentru patologia uteroovariană prezentă în endocrinopatii, termenul de sindrom endocrino-ginecologic.

Elementele acestui sindrom se regăsesc, mai mult sau mai puţin pregnant, în toate endocrinopatiile, de la pubertate şi până la menopauză. Dintre endocrinopatii, sindromul endocrino-ginecologic în afecţiunile tiroidiene, prin ponderea şi implicaţiile acestora în biologia reproducerii umane, va fi tratat mai pe larg.

În schimb, sindromul endocrino-ginecologic din alte endocrinopatii va fi tratat succint, acest sindrom aparţinând de fapt, endocrinologiei. Într-adevăr, în practica medicală, endocrinopatia primară, pe fondul căreia apar elementele sindromului endocrino-ginecologic, se adresează iniţial reţelei de endocrinologie şi nu medicului ginecolog.

I. Reproducerea şi tiroida

Din motive necunoscute încă, afecţiunile tiroidiene sunt mai frecvente la femei decât la bărbaţi, având implicaţii deosebite în biologia reproducerii umane.

Dacă Speroff explică frecvenţa mai mare a afecţiunilor tiroidiene la femei prin susceptibilitatea crescută a acestora faţă de bolile autoimune (cele mai multe boli

Scanned with OKEN Scanner

tiroidiene fiind de natură autoimună), după prof. Şt. Milcu, acest lucru s-ar datora echilibrului neurovegetativ mai labil al femeilor.

Fiziologia tiroidei. Aportul adecvat de iod prin dietă este factorul esenţial pentru sinteza hormonală a tiroidei. La nivelul intestinului subţire, iodul este absorbit sub formă de ioduri, de unde este transportat la glanda tiroidă. Iodura din plasmă pătrunde în tiroidă sub acţiunea hormonului stimulator al tiroidei (TSH), secretat de adenohipofiză. O dată ajunsă în tiroidă, iodura va fi oxidată la iod elementar, care se leagă apoi de tiroxină.

Monoiodotiroxina şi diiodotiroxina se vor combina, formând tiroxina (T4) şi triiodotironina (T3). T4 şi T3 fac parte din molecula tiroglobulinei, o substanţă coloidă care serveşte ca depozit pentru hormonul tiroidian (383).

Pe lângă facilitatea pătrunderii iodurilor din plasmă în tiroidă, TSH induce şi un proces proteolitic, ducând la eliberarea de iodotironină în sânge.

La persoanele adulte, aproximativ 30% din T4 secretată zilnic este convertită în ţesuturile periferice în T3, T4 servind în principal ca prohormon pentru T4. Aproximativ 40% din T4 este convertit în compusul inactiv, revers – T3 (383).

Aproape 80% din T4 este produs în afara glandei tiroide, în special în ficat şi rinichi; de subliniat că T3 este de 3-5 ori mai puternică decât T4, deoarece receptorii nucleari tiroidieni au o afinitate mult mai mare pentru T3. La fel, deşi T4 este secretată cu o rată mult mai mare decât cea a T3, T3 este responsabilă de cea mai mare parte a acţiunilor hormonilor tiroidieni (383).

Hormonii tiroidieni intervin, practic, în toate procesele şi funcţiile din organism, de la metabolism şi până la steroidogeneză şi activităţile tisulare specifice.

Hormonii tiroidieni din circulaţie sunt legaţi în special de proteine, aproximativ 75-80% din hormonii tiroidieni fiind legaţi de globulina de legare (*Thyroxine Binding Globulin* – TBG), iar restul de 20-25% fiind legat de prealbumina şi albumina de legare a tiroxinei (*Thyroxine Binding Prealbumin and Albumin*). TBG este sintetizată la nivelul ficatului, iar estrogenii cresc sinteza acestei globuline de legare. De notat că proteinele de legare au o afinitate mai mare pentru T4, ceea ce permite o mai bună intrare a T3 în celule.

Receptorul nuclear pentru hormonul tiroidian face parte din marea familie a receptorilor hormonali steroizi. Receptorul hormonal tiroidian are mai multe forme, care sunt produse pe două gene, localizate pe cromozomi diferiţi: receptorul α este situat pe cromozomul 17, în timp ce receptorul β este localizat pe cromozomul 3 (383).

Axa tiroidiană este stimulată de factorul hipotalamic-hormonal eliberator de tirotropină (TRH), dar este inhibată de dopamină şi somatostatină. Modelarea hormonului tiroidian apare la nivelul hipofizei, dar această funcţie este posibilă numai datorită TRH.

Hormonii tiroidieni reglează TSH atât prin supresia secreţiei de TRH, dar, mai ales, prin afectarea sensibilităţii hipofizei la TRH.

Secreţia pituitară de TSH este foarte sensibilă la modificările nivelurilor plasmatice ale hormonilor tiroidieni. Este suficientă doar o mică modificare în nivelul circulant al T4, pentru a se produce un răspuns amplificat de mai multe ori al TSH.

Celulele secretorii de TSH sunt reglate de T4 (după convertirea acesteia la T3), şi, de aceea, măsurarea T4 şi TSH constituie cel mai bun test pentru funcţia tiroidiană.

Scanned with OKEN Scanner

Răspunsul TSH la TRH este influenţat, în special, de concentraţia circulantă a hormonului tiroidian, iar acest răspuns este mai puternic la femei comparativ cu bărbaţii şi la femeile care folosesc estroprogestative. De notat şi faptul că TRH stimulează, de asemenea, secreţia de prolactină a hipofizei anterioare (383).

Modificările funcţionale datorate vârstei. La persoanele în vârstă, metabolismul şi clearance-ul tiroxinei scad, iar pentru a menţine concentraţiile serice normale ale tiroxinei, scade şi secreţia de tiroxină, în mod compensator. La persoanele în vârstă, conversia de T4 şi T3 scade, în timp ce nivelurile TSH cresc.

În postmenopauză, concentraţiile de TBG scad uşor, iar răspunsul TSH la TRH este normal la femeile în vârstă (383).

• **Testele funcţionale tiroidiene. Tiroxina liberă (FT4)** se determină prin teste de substituţie care folosesc un anticorp faţă de T4, rezultatul nefiind afectat de schimbări ale TBG şi ale legării tiroxinei.

Tiroxina totală (TT4) (fracţiunea legată de TBG şi fracţiunea liberă, nelegată) se măsoară prin teste de substituţie, care estimează concentraţiile tiroxinei în sânge.

Indicele tiroxinei libere (FTi sau T7) se calculează din măsurarea TT4 şi T3, folosind teste cu răşină schimbătoare de ioni.

T3 total şi reverse T3. sunt cele două tironine care pot fi determinate prin teste imunologice sensibile.

Hormonul stimulator al tiroidei (TSH) se determină prin teste de o înaltă sensibilitate, utilizând anticorpi monoclonali. În mod obişnuit, se folosesc doi anticorpi, unul direcţionat împotriva subunităţii α şi altul împotriva subunităţii β a TSH, valorile normale variind în funcţie de laborator. Fiind dependent de expunerea hipofizei la T4, TSH este un indicator foarte sensibil al acţiunii hormonului tiroidian la nivel tisular. De subliniat că aproape toate femeile cu niveluri crescute de TSH sunt hipotiroidiene (383).

Dintre toate aceste teste, astăzi se preferă determinarea TSH şi T4 liberă (FT4), celelalte teste adăugând puţin la informaţiile obţinute prin măsurarea TSH şi T4 liber.

Dozarea anticorpilor antitireoperoxidazici (ATPO) se face pentru a exclude un proces autoimun, femeilor hipotiroidiene cu ATPO pozitivi având un mare risc de avort sau naştere prematură şi de a dezvolta o tiroidită postpartum.

• **Alte teste. Reflexograma ahiliană** constă în înregistrarea grafică a vitezei reflexului ahilian antrenat prin percuţia tendonului lui Ahile. Principiul metodei se bazează pe faptul că rapiditatea contracţiei muşchiului striat depinde direct de echilibrul tiroidian, alungirea reflexogramei fiind patognomonică pentru hipotiroidie.

Calculul timpului se face numărând distanţa în mm, 1 mm corespunzând la 40 msec.

După Reinfrank, valorile medii în afara sarcinii sunt de 308 ms., iar în sarcină de 295 ms.

Colesterolemia. Valorile normale ale colesterolemiei sunt, după M. Tubiana, de 2,3 g/l, valori care cresc însă semnificativ în hipotiroidie. Faptul că în hipertiroidie rămâne însă nemodificată îi scade considerabil din valoare.

Investigaţii imagistice: aprecierea volumului tiroidian prin ecografie este de un real folos, un volum mai mare de 22 ml impunând monitorizarea acestuia în dinamică (162).

1. Hipertiroidismul

Principalele manifestări ale hipertiroidismului sunt boala Graves-Basedow (guşa toxică difuză), şi boala Plummer (guşa toxică nodulară). Aceasta din urmă se întâlneşte, de obicei, la femeile în postmenopauză, cu un lung istoric de guşă.

Scanned with OKEN Scanner

Boala Graves-Basedow se caracterizează prin triada hipertiroidism, exoftalmie, mixedem pretibial, fiind cauzată de autoanticorpi care au proprietăţi TSH şi, din acest considerent, se leagă şi activează receptorul TSH.

De notat că în 40% din cazuri, guşa este absentă (383). Simptomele clasice ale tireotoxicozei, constatate de obicei la femeile aflate la vârsta reproducerii sunt: nervozitate, transpiraţii, palpitaţii, intoleranţă la cald, diaree.

În schimb, la femeile în postmenopauză, simptoamele sunt concentrate într-un singur sistem de organe, în special sistemul cardiovascular sau sistemul nervos central.

Tahicardia sinusală, extrasistolele, fibrilaţia atrială, tahicardia paroxistică cu modificările EKG caracteristice, se întâlnesc constant în cardiotireoză.

Neurologic, pot apărea tremurături generalizate sau ale extremităţilor, tulburări de tonus cardiac şi de coordonare motorie.

Frecvent pot apărea şi psihoze de tip maniaco-depresiv (256). În fazele avansate ale bolii, se instalează şi tulburări de metabolism. Interesarea metabolismului proteic se traduce prin hipercatabolism cu pierderea în greutate, cu balanţa azotului negativă, creşterea azotului urinar, scăderea creatininei şi apariţia creatininei urinare. Patologia metabolismului glucidic se traduce prin hiperglicemie, iar tulburările metabolismului lipidic se caracterizează prin scăderea colesterolului şi lipidelor totale. În sfârşit, metabolismul bazal este constant crescut, paralel cu intensitatea hipertiroidiilor.

Consecinţa acestor tulburări metabolice este scăderea în greutate, care interesează mai întâi ţesutul adipos, apoi ţesutul muscular, după care urmează deshidratarea şi osteoporoza (256).

Osteoporoza şi hipertiroidismul. În postmenopauză, femeile au un risc crescut de osteoporoză, dezvoltând frecvent hipertiroidism.

Excesul de hormon tiroidian alterează integritatea osoasă atât prin efecte directe asupra osului şi absorbţiei intestinale, cât şi în mod indirect, prin efectele vitaminei D, ale calcitoninei şi hormonului paratiroidian.

Hormonul tiroidian va creşte reabsorbţia minerală la nivelul osului. În acelaşi timp, calciul total şi ionizat creşte la hipertiroidiene, determinând creşterea fosforului seric, ca şi a fosfatazei alcaline şi a osteocalcinei, o proteină a osului care este marker al *turn-over-ului* osos.

Pe de altă parte, hormonul paratiroidian scade datorită creşterii calciului seric, ceea ce are ca rezultat scăderea hidroxilării vitaminei D. În felul acesta, absorbţia intestinală a calciului şi fosforului scade, iar excreţia urinară a hidroxiprolinei şi calciului creşte. Consecinţa este creşterea reabsorbţiei osoase, cu scăderea densităţii osoase, deci osteoporoza.

Diagnosticul paraclinic al hipertiroidismului necesită teste de laborator, TSH scăzut şi T4 crescut, sau un T3 crescut, confirmând diagnosticul.

• Sindromul endocrino-ginecologic

Încă din anul 1905, C. I. Parhon a formulat teoria antagonismului tireo-ovarian, pornind de la observaţiile de insuficienţă ovariană la femeile cu hipertiroidie şi de la frecvenţa hipertiroidiilor în perioada menopauzei (256).

Într-adevăr, funcţia de reproducere la hipertiroidiene prezintă tulburări care se datoresc atât modificărilor cantitative cât şi calitative ale metabolismului steroizilor sexuali.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, din punct de vedere cantitativ, hormonii tiroidieni determină creşterea concentraţiei plasmatice a globulinelor care leagă hormonii sexuali (SHBG), atât a globulinei care leagă testosteronul (TeBG), consecinţa fiind scăderea fracţiunilor libere ale testosteronului şi dihidrotestosteronului, cât şi a globulinelor care leagă estrogenii, efectul fiind creşterea nivelului seric al estrogenilor legaţi. În felul acesta, ca urmare a creşterii ratei producţiei sanguine prin conversia excesivă a testosteronului în estradiol şi a androstendiolului în estronă, nivelul seric al estrogenilor liberi creşte.

Această conversie poate explica atât creşterea tranzitorie a libidoului, observată uneori la ambele sexe, cât şi ginecomastia la unii bărbaţi cu tireotoxicoză sau geneza unor cancere estrogenodependente la femeile cu tireotoxicoză (82).

De reţinut şi faptul că ovarul acumulează iodul din circulaţia sanguină, fiind depedent funcţional de tiroidă.

Din punct de vedere calitativ, hipertiroidia favorizează metabolizarea estradiolului şi estronei în 2-hidroxiestronă şi 2-metoxiestronă.

La femeile cu hipertiroidie, concentraţia plasmatică a LH şi FSH, ca şi răspunsul gonadotropilor la stimularea cu GnRH, sunt crescute (Erfurth şi colab.). Nivelul seric crescut al hormonilor tiroidieni ar influenţa secreţia de gonadotropi, printr-o posibilă acţiune directă pe unii neuroni dopaminergici.

De notat că nivelul seric al T4 are o putere de reglare mai mare pe producţia de gonadotropi, comparativ cu T3 (82).

Consecinţa modificărilor metabolismului hormonilor sexuali este instalarea ciclurilor anovulatorii şi creşterea infertilităţii. La femeile hipertiroidiene, anovulaţia se întâlneşte într-un procent important, atingând 50% din cazuri, iar oligomenoreea chiar un procent de 90%, fertilitatea ameliorându-se spectaculos după începerea tratamentului (82).

În hipertiroidie, mult mai rar se pot produce şi metroragii. Un aspect demn de reţinut este faptul că la fetele cu hipertiroidism, pubertatea se instalează mai târziu, iar oligohipomenoreea este constantă (256).

Hipertiroidia care evoluează în cursul unei sarcini pune însă probleme specifice, particulare.

Ca răspuns la cererile metabolice ale sarcinii, creşte metabolismul bazal, captarea iodului, dimensiunile glandei tiroide cresc datorită hiperplaziei şi hipervascularizaţiei acesteia.

Cu toate acestea, o femeie gravidă este eutiroidiană, având niveluri normale ale TSH, T4 liber şi T3 liber (383).

Într-adevăr, hormonii tiroidieni (T3 şi T4) activi sunt transportaţi în sânge legaţi de o globulină specifică TBG (*Thyroid Binding Globuline*), de o fracţiune prealbuminică (PA) şi de albumină.

În sarcina normală, hiperestrogenia induce o sinteză crescută hepatică a proteinelor plasmatice transportoare ale tiroxinei. Aşadar, creşterea activităţii tiroidiene în sarcină este compensată de creşterea marcată a nivelurilor circulante de TBG, ca răspuns la estrogeni.

Activitatea tiroidei este coordonată, în principal, de TSH-ul hipofizar, sub controlul TRH-ului hipotalamic.

Scanned with OKEN Scanner

În sarcină, pe lângă aceşti hormoni, la coordonarea activităţii tiroidei participă şi hormonii placentari (HCG şi în special tireotropina corionică, HCT). De altfel, placenta joacă un rol important în reglarea activităţii tiroidiene, prin:

- captarea iodului pe care-l transferă compartimentului fetal;
- sintetizarea tireotropinei corionice (HCT);
- rolul de barieră pentru TSH-ul matern şi fetal, pentru T4 şi T3 legaţi de proteine, dar nu şi pentru reacţia liberă a acestor hormoni (M. Dumitru).

Cât priveşte fiziologia tiroidei la făt şi nou-născut, glanda tiroidă a fătului uman dezvoltă capacitatea de a concentra iodul şi de a sintetiza hormoni între a 10-12 săptămână de gestaţie, perioadă în care şi hipofiza începe să sintetizeze TSH. Funcţia tiroidiană este însă minimă până în săptămâna 20, când se produce o creştere brutală a TSH, moment care corespunde cu maturarea hipotalamusului şi dezvoltarea sistemului port hipofizar.

TSH fetal creşte şi atinge un platou la 28 de săptămâni, rămânând la un nivel crescut până la termen. Concentraţia T4, principalul hormon tiroidian, creşte progresiv, în timp ce nivelurile T3 total şi T3 liber sunt scăzute pe tot parcursul sarcinii.

La termen, nivelurile fetale ale T4 depăşesc nivelurile materne, existând deci, o hiperactivitate tiroidiană fetală. După naştere, nou-născutul trece de la o stare de relativă deficienţă a T3, la o stare de tireotoxicoză T3. Imediat după naştere, concentraţia serică a TSH creşte rapid, atingând niveluri maxime la 30 de minute, ca să scadă către valoarea de bază după 48-78 ore postpartum.

Ca răspuns la această creştere a TSH, T4 total şi liber cresc, atingând valori maxime la vârsta de 24-48 ore. Nivelurile T3 cresc şi ele, fiind maxime la 24 ore postpartum. Hiperactivitatea tiroidiană dispare la 3-4 săptămâni după naştere, când totul intră în normal. De notat că această creştere postnatală a THS se însoţeşte de creşterea prolactinei, ceea ce sugerează că ambii hormoni cresc ca răspuns la secreţia TRH (383).

- **Hipertiroidia în sarcină**

Efectul sarcinii asupra hipertiroidei. Frecvenţa sarcinii la femeile cu boala Graves-Basedow nu depăşeşte 1%. Dacă femeia rămâne însă gravidă, fertilitatea femeii cu hipertiroidie fiind scăzută, primul trimestru de sarcină este un factor agravant al tirotoxicozei. În primul trimestru de sarcină, ca şi în travaliu, în absenţa tratamentului, există riscul crizei tireotoxice, a aşa-zisei furtuni tiroidiene.

Creşterea concentraţiei de TBG, prin legarea de T4 şi T3 reprezintă un mecanism de protecţie, care însă nu este eficient în primele luni de sarcină şi în travaliu.

În tireotoxicoza, cu mecanism autoimun are loc o ameliorare a funcţiei tiroidiene, paralel cu evoluţia gestaţiei, în special în ultimul trimestru de sarcină, proporţional cu scăderea activităţii anticorpilor împotriva receptorilor TSH (82).

În travaliu, ca şi în perioada postpartum, prin reactivarea sistemului imunocompetent matern, boala Graves-Basedow se agravează tranzitoriu sau persistent (82).

De notat că tireoxicoza din sarcină este asociată cu un risc crescut de insuficienţă cardiacă care este o consecinţă a suprasolicitărilor în sarcină suprapuse peste starea hiperdinamică indusă de creşterea hormonilor tiroidieni.

Scanned with OKEN Scanner

Efectul tiroidiei asupra sarcinii. Dacă avorturile în luni mici de sarcină au o incidenţă scăzută în hipertiroidie, avorturile în luni mari sunt mai frecvente la gravide cu tireotoxicoză netratată (6,6%) faţă de 1,6% la populaţia generală (T. F. Davies, R. Cobin).

Tireotoxicoza din sarcină netratată este, de asemeni, asociată cu un risc crescut de preeclampsie, întârziere în creştere intrauterină, prematuritate, naştere de feţi morţi. Un alt aspect care trebuie subliniat este faptul că *hiperemesis gravidarum* este o manifestare obişnuită a hipertiroidismului în sarcină.

Într-adevăr, trebuie avut în vedere faptul că boala trofoblastică poate determina hipertiroidism datorită caracteristicilor asemănătoare ale TSH şi HCG. Majoritatea femeilor cu *hiperemesis gravidarum* au niveluri crescute de HCG, hipertiroidismul trecător şi severitatea hiperemesisului putând fi mediată de activitatea tireotropă sau steroidogenetică a HCG (383).

Iată de ce, la o gravidă tânără cu hipertiroidism, clinicianul trebuie să ia în considerare şi prezenţa unei posibile mole hidatiforme, la care singura atitudine logică este golirea cavităţii uterine (82).

Un aspect particular îl constituie hipertiroidismul fetal şi neonatal. Hipertiroidismul fetal şi neonatal apare la fătul şi nou-născutul din mamă cu boala Graves-Basedow, mai rar şi din alte boli autoimune tiroidiene, datorită pasajului transplacentar al anticorpilor de stimulare a receptorilor TSH. Matsura şi colab. (1988), au demonstrat, de asemeni, că tireotoxicoza neonatală este cauzată de anticorpi tireostimulanţi de la mamă. S-a demonstrat şi că anticorpii de legare a receptorilor TSH, care, la mamă sunt inhibitori, după trecerea la făt, pot deveni stimulatori (T. F. Davies, R. Corbin, 1985).

Hipertiroidismul neonatal are două variante:

- hipertiroidismul neonatal persistent, denumit şi „congenital", deoarece se presupune că se dezvoltă o boală Graves-Basedow cu punct de plecare fetal. Frecvenţa acesteia este de 1 la 25.000 de naşteri, având o mortalitate ridicată, de 20% (82);
- hipertiroidismul neonatal cu debut întârziat, la 3-4 luni după naştere, care se datoreşte autoanticorpilor de stimulare a tiroidei (82).

Antitiroidienele de sinteză traversează bariera placentară, blocând anticorpii tireostimulanţi la făt, dar crescând secreţia de TSH fetal. Deoarece antitiroidienele de sinteză au un timp de înjumătăţire de 10 zile, iar anticorpii tireostimulanţi persistă aproximativ 3 săptămâni, nou-născutul trebuie urmărit cel puţin 3 săptămâni pentru a surprinde apariţia hipertiroidismului.

Lactaţia. Deoarece tiroxina şi iodul trec în lapte, este contraindicată administrarea de iod radioactiv sau iod stabil mamelor care alăptează. Deşi mici cantităţi de antitiroidiene de sinteză trec în lapte, acestea nu influenţează funcţia tiroidiană neonatală şi alăptarea la sân trebuie încurajată.

- **Tratamentul hipertiroidismului**

După Speroff, tratamentul hipertiroidismului are mai multe obiective:

- controlul efectelor hormonului tiroidian asupra ţesuturilor periferice, prin blocarea farmacologică a receptorilor β-adrenergici;
- inhibiţia secreţiei glandei tiroide şi a eliberării de hormoni tiroidieni;

- tratamentul specific al bolilor sistemtice netiroidiene care pot exacerba hipertiroidismul sau care pot fi agravate de hipertiroidism.

Iniţial, se administrează droguri antitiroidiene, pentru a obţine eutiroidismul, terapia definitivă fiind realizată prin tratament cu iod radioactiv. O precauţie esenţială înainte de iniţierea tratamentului cu iod radioactiv, este asigurarea că femeia nu este gravidă, iar o sarcină va trebui amânată câteva luni după terminarea tratamentului.

Bineînţeles, tratamentul trebuie să fie monitorizat, monitorizarea răspunsului la tratament necesitând un interval de 8 săptămâni pentru stabilizarea sistemului hipotalamo-hipofizar tiroidian.

Medicamentele antitiroidiene. Baza tratamentului hipotiroidismului o constituie antitiroidienele de sinteză, derivaţii de tiouree (propiltiouracil, metiltiouracil) şi derivaţii de imidazol (carbimazol, metimazol).

Dintre derivaţii de tiouree, Speroff consideră că metimazolul este medicamentul de elecţie al hipertiroidismului, deoarece are mai puţine efecte adverse. Metimazolul inhibă organificarea iodului şi scade producţia de T4 şi T3.

Doza orală este de 10-15 mg la 8 ore, iar instalarea efectului durează 2-4 săptămâni, efectul maxim apărând la 4-8 săptămâni.

Pentru controlul rapid asupra efectelor hormonului tiroidian la nivelul ţesuturilor periferice, se pot administra ß-blocante, în speţă propanolon, 20-40 mg la 6 ore, interval. Uneori, pentru a bloca eliberarea hormonului tiroidian din glandă, este necesară administrarea de iod anorganic, soluţie de Lugol, 2 pic. în apă, efectul instalându-se în 1-2 zile şi cu maximum de efect după 3-7 zile.

Când pacienta este eutiroidiană, simptomele fiind controlate, se poate selecta o doză de iod radioactiv, tiouracilul oprindu-se temporar (383).

Conduita terapeutică în sarcină. Alegerea tratamentului se face între medicaţia antitiroidiană şi intervenţia chirurgicală, în funcţie de gravitatea bolii. Chiar dacă se recurge la o soluţie chirurgicală, preoperator, glanda tiroidă va trebui controlată prin terapie medicală.

În majoritatea cazurilor, se recurge la tratament medicamentos, cu antitiroidiene de sinteză, la droguri tioamidice.

Dintre aceste droguri, propiltiouracilul este preferat la gravide, celelalte antitiroidiene de sinteză traversând mai uşor bariera placentară. Scopul tratamentului este menţinerea unui hipertiroidism uşor la mamă, ceea ce evită disfuncţia tiroidiană la făt. Speroff recomandă doze moderate de propiltiouracil, 100-200 mg/zi, care suprimă T4 şi creşte nivelul TSH la nou-născuţi.

Folosind aceste doze, copii sunt eutiroidieni clinic, iar dozările de laborator sunt normale în a 4-5-a zi de viaţă. Totodată, evaluările ulterioare au arătat o dezvoltare intelectuală normală la copiii din mame tratate cu propiltiouracil în timpul sarcinii. Deşi unii autori americani (Burow, 1985) folosesc doze mai mari, 300-450 mg/zi propiltiouracil, după Speroff este mai prudent ca gravidele cu tireotoxicoză să fie tratate cu droguri antitiroidiene în doze cât mai mici.

Cât priveşte propranolulul, acesta va fi dificil de folosit în sarcină, deoarece creşte excitabilitatea miometrială şi poate fi responsabil de insuficienţa placentară şi întârzierea dezvoltării intrauterine a fătului.

Scanned with OKEN Scanner

Propranololul rămâne însă un medicament de rezervă, folosit în sarcină doar în criza tireotoxică.

Preparatele iodate (Lugol), traversând bariera feto-placentară, pot determina hipertiroidie fetală şi sunt contraindicate în sarcină.

Tratamentul chirurgical. În sarcină, tratamentul chirurgical (tiroidectomia subtotală) este rezervată cazurilor grave, rezistente la tratament sau care au contraindicaţii pentru antitiroidene (boli hepatice, leucopenie etc.). Cât priveşte momentul optim al intervenţiei, acesta este trimestrul II sau III de sarcină.

Conduita terapeutică în travaliu. Parturientele corect tratate, care încep travaliul în condiţii de eutorioidie sau cu valori apropiate de normal, au, de obicei, un travaliu în parametri normali. Naşterea pe căi naturale este deci regula, operaţia cezariană având doar indicaţii obstetricale.

Hipertiroidienele netratate sau incorect tratate se pot decompensa în travaliu, ca, de altfel, în primul trimestru de sarcină, realizând tabloul dramatic al crizei tireotoxice. Simptomatologia este zgomotoasă, temperatura oscilează între 39-40°C, gravida prezintă tahicardie, vărsături, tulburări nervoase, sindromul fiind grevat de o mortalitate maternă ridicată.

Tratamentul constă din administrarea de iodură de potasiu i.v. (echivalentul a 30-180 mg iod), care blochează eliberarea de hormoni tiroidieni în circulaţie, hemisuccinat de hidrocortizon (10-200 mg i.v.), tonicardiace, sedative, propranolol ca şi din reechilibrare hidroelectrolitică.

2. Hipotiroidismul

În cele mai multe cazuri de hipotiroidism, nu este prezentă o cauză specifică. Astăzi, se consideră că hipotiroidismul este secundar unei reacţii autoimune, iar dacă este prezentă guşa, se vorbeşte de tiroidită (Hashimoto).

Deficitul de hormoni tiroidieni, rezistenţa tisulară la acţiunea acestor hormoni, perturbarea conversiei T4 în T3 explică fiziopatologia hipotiroidismului.

Deficitul hormonal tiroidian determină modificări la nivelul tuturor ţesuturilor şi sistemelor: sistem nervos, tegumente şi fanere, muşchi şi oase, cord şi vase, sistem hematopoietic, tract gastro-intestinal sau funcţia de reproducere.

Hipotiroidismul creşte o dată cu înaintarea în vârstă, fiind mai frecvent la femei, de 4-5 ori decât la bărbaţi.

Hipotiroidismul poate lua diferite aspecte în raport cu intensitatea scăderii secreţiei tiroidiene, de la hipotiroidismul oligosimptomatic, până la mixedem, cu un tablou clinic sever şi complet.

Formele congenitale apar la naştere, impunând tratament pentru prevenirea tulburărilor de creştere şi a deficitului psihic (256).

Hipotiroidismul frust oligosimptomatic întâlnit la femeia adultă se instalează lent, având o simptomatologie polimorfă: oboseală, scăderea capacităţii de muncă, somnolenţă, depresie, anorexie, constipaţii. Alte manifestări clinice sunt: scăderea toleranţei la frig, tendinţa de creştere în greutate datorată retenţiei hidrice, infiltrarea tegumentelor, în special la nivelul feţei, unde apar edeme subpalpebrale. Tegumentele sunt uscate, aspre, părul îşi pierde luciul, devine friabil, căzând cu uşurinţă (în special treimea externă a sprâncenelor), iar edemul laringial produce o îngroşare a vocii.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul visceral. Pe primul plan se situează patologia cardiovasculară (hipertensiune, hipertrofia miocardică, bradicardie), întâlnindu-se însă şi alte manifestări patologice: digestive, musculare, senzoriale etc. (miopatii, neuropatii, ataxie, anormalităţi cognitive etc.)

Sindromul endocrino-metabolic este caracteristic în hipotiroidism, anemie, hiponatremie, tulburări ale metabolismului glucidic, în special lipidic: creşterea colesterolului, a LDL-colesterolului. Creşterea colesterolului se datoreşte unui clearance defectuos al LDL-colesterolului, secundar scăderii receptorilor membranei pentru LDL (383).

Diagnosticul paraclinic este confirmat de TSH crescut şi de T4 scăzut. Într-adevăr, o dată cu insuficienţa tiroidiană primară, scade nivelul hormonului tiroidian circulant, stimulând astfel hipofiza, care va secreta în exces TSH.

O investigaţie utilă rămâne şi reflexograma ahiliană, alungirea acesteia fiind patognomonică pentru hipotiroidie.

Hipotiroidismul sublinic. O atenţie deosebită trebuie acordată hipotiroidismului sublinic, formelor fruste de hipotiroidism, având în vedere frecvenţa mare a acestuia, în special la femeile în vârstă, ceea ce justifică screening-ul pentru diagnostic la aceste categorii de vârstă.

Screening-ul pentru hipotiroidism este justificat de asemeni, la femeile cu niveluri crescute de colesterol şi LDL-colesterol. Screening-ul trebuie efectuat şi la femeile care acuză astenie şi depresie, menstruaţii anormale, sindromul endocrinio-ginecologic fiind o componentă importantă a hipertiroidismului.

Sindromul endocrino-ginecologic. La hipotiroidism, sindromul endocrino-ginecologic îmbracă particularităţi evolutive diferite, în funcţie de etapele biologice ale femeii, în funcţie de vârstă. Astfel, în mixedemul congenital, pubertatea nu se instalează. Infantilismul genital persistă până la epoca adultă, tratamentul tiroidian făcând să apară dezvoltarea şi maturarea sexuală (256).

La pubertate, hipotiroidienele prezintă frecvent dismenoree şi tulburări menstruale, amenoree şi oligomenoree, dar, mai ales, menoragii. Sângerările menstruale prelungite nu cedează nici la tratament hemostatic nespecific şi nici la administrarea de hormoni sexuali, ci numai la tratament tiroidian.

La persoanele adulte cu hipotiroidism este modificat atât metabolismul androgenilor, cât şi al estrogenilor, iar nivelul SHBG seric scade. Secreţia de androgeni scade, în timp ce testosteronul este metabolizat cu precădere în etiocolanolon.

În hipotiroidism, la bărbat, androgenii scad concentraţia serică a colesterolului, şi, din această cauză, lipsa androsteronului poate fi responsabilă de creşterea colesterolului seric.

De notat şi prezenţa impotenţei sexuale şi a oligospermiei la bărbaţii cu hipotiroidism.

La femeia adultă hipotiroidiană, deficitul de hormoni tiroidieni favorizează metabolizarea estradiolului şi estronei pe calea 16 α – hidroxilării, cu creşterea formării de estriol, 2-hidroxiestronă şi 2-metoxiestronă. La femeia adultă, deficitul de LH determină inhibarea ovulaţiei, sterilitatea în hipotiroidism datorându-se, cel mai frecvent, anovulaţiei.

Într-adevăr, hipotiroidismul evoluează cel mai frecvent cu sterilitate, deşi s-au citat cazuri de sarcină şi la femei cu mixedem.

Scanned with OKEN Scanner

În mixedemul primar de lungă durată, se instalează o insuficienţă secundară hipofizară cu atrofie ovariană şi amenoree.

Amenoreea poate fi consecinţa hipotiroidismului, fie cu creşteri ale prolactinei induse de TRH, fie cu niveluri normale ale prolactinei (383). Hiperprolactinemia cu galactoree este însă regulă, fiind indusă de creştere TRH.

Pe lângă amenoree, în hipotiroidism se produc frecvent şi menometroragii, care se explică prin scăderea secreţiei de progesteron, ceea ce duce la o hiperestrogenemie relativă cu persistenţa proliferării endometriale.

La menopauză se întâlnesc în special, complicaţiile metabolice ale hipotiroidismului: obezitate, arterioscleroză, hipertensiune arterială, artroze cu dureri osteomusculare de tip reumatic. Fenomenele involutive tipice pentru perioada de post-menopauză se instalează mai rapid, tendinţele depresive şi melancolice fiind frecvent întâlnite (190).

- **Hipotiroidia şi sarcina**

Sarcina acţionează asupra hipotiroidismului prin două mecanisme:

- creşterea metabolică, necesară susţinerii efortului adaptativ matern şi dezvoltării produsului de concepţie, va solicita o glandă care deja este insuficientă;
- hiperestrogenemia din sarcină va induce o sinteză crescută de proteine transportoare (TBG), ceea ce determină o scădere a fracţiunii libere a hormonilor tiroidieni, accentuând astfel deficitul. În felul acesta, mecanismul compensator din sarcina normală, care constă din creşterea secreţiei de TSH şi T4 (cu fracţiunea liberă normală), la gravida cu hipotiroidie va deveni insuficient, iar hipotiroidia se evidenţiază sau se accentuează (126).

Acţiunea sarcinii asupra hipotiroidiei. Efectul sarcinii asupra hipotiroidiei este negativ, putând să accentueze formele diagnosticate înaintea sarcinii.

Cel mai frecvent însă, formele uşoare, cu rezervă funcţională tiroidiană suficientă, nu sunt modificate de sarcină.

Acţiunea hipotiroidiei asupra sarcinii, travaliului şi lăuziei. Hipotiroidismul sever se însoţeşte de obicei, de sterilitate, deşi s-au citat cazuri de sarcină şi la femei cu mixedem. Aşa cum subliniază G. Shaison, dacă în formele severe de hipotiroidism, se constată, de obicei, sterilitate, în formele fruste, sarcina este posibilă (98).

În cazul unei sarcini, hipotiroidismul poate determina întreruperea sarcinii în primele luni de sarcină, prin disfuncţia endometrului şi corpului galben, moartea intrauterină a fătului şi naşterea prematură. După M. Juhn, numărul avorturilor în hipotiroidism este relativ mare, 27% – iar numărul feţilor morţi este, de asemeni, ridicat – 18% (98). Iată de ce, la femeile cu avorturi repetate, Speroff recomandă efectuarea unor teste ale funcţiei tiroidiene, în vederea depistării unui hipotiroidism.

Clasic, se admite că administrarea de hormoni tiroidieni la femeile cu hipotiroidism, ar avea un rol protector în avorturile recurente.

Tratamentul empiric cu hormon tiroidian nu este indicat, acesta fiind recomandat numai dacă se demonstrează, prin teste de laborator specifice, o funcţie anormală a tiroidei. Mai mult, tratamentul cu hormoni tiroidieni nu este de nici un folos în infertilitatea femeii eutiroidiene. După G. Shaison, este inofensiv, dar fără interes. Din acest considerent, aşa cum recomandă, pe bună dreptate, G. Shaison, indicaţiile terapeutice în hipotiroidism şi sarcină trebuie reconsiderate în lumina actualelor cercetări.

Scanned with OKEN Scanner

În acest sens, al reconsiderării atitudinii terapeutice, cercetările de microscopie electronică din ultimul timp pot deveni un punct de plecare în conduita de tratament a avorturilor recurente consecutiv hipotiroidismului, prin găsirea de mijloace de prevenire a alterării etapelor metabolismului celular.

Aşa cum arată K. Chaikoff, cu ajutorul microscopiei electronice, s-a dovedit faptul că tiroxina stimulează încorporarea aminoacizilor în proteine, în parte prin accelerarea transferului aminoacizilor de la complexul 5-ARN la proteina microzomială, în parte prin activarea aminoacizilor de către ARN din nuclei şi ribozomi, aceasta fiind arma pe care o deţine tiroxina în controlul asupra sintezei proteice citoplasmatice.

Această participare a glandei tiroide în etiologia avorturilor cu repetiţie trebuie considerată însă numai în cadrul interacţiunii în secreţia hormonală a tuturor glandelor endocrine, disfuncţia unora dintre ele având răsunet asupra funcţiilor tuturor celorlalte glande cu secreţie internă (98).

Sarcina în hipotiroidie se însoţeşte şi de incidenţa crescută a anemiilor, a preeclampsiei, eclampsiei şi apoplexiei uteroplacentare, existând tendinţa la edeme şi creştere ponderală datorită retenţiei hidrice.

Travaliul este, de obicei, prelungit, dischinetic, datorită hipotoniei uterine, iar modificările bazinului osos fiind frecvent întâlnite, fac naşterea dificilă.

De notat şi rata ridicată a hemoragiilor în periodul 4 al naşterii şi a prezentaţiilor distocice, mai exact la limita distocicului, ca prezentaţiile pelvine. În lăuzie, hipotiroidienele prezintă depresie postpartum sau hipogalactie, care răspunde favorabil la administrarea de tiroidă, hipogalactiile fiind considerate, în lumina cercetărilor moderne, ca o primă etapă a insuficienţei hipofizare, tiroidiene şi cortico-suprarenale.

Efectele asupra fătului. Nou-născuţii proveniţi din mame cu hipotiroidie pot fi **prematuri** cu greutate mică la naştere, suferinţa fetală fiind frecventă, şi să prezinte o insuficienţă tiroidiană, dar pot fi şi normali, fără o disfuncţie tiroidiană evidentă. În hipotiroidismul congenital şi cretinismul congenital, în care s-au evidenţiat variaţi anticorpi antitiroidieni de la mamă la făt, nu s-a putut demonstra insuficienţa acestora în patogenia bolii sau asupra funcţiei tiroidiene, infirmându-se astfel, ipoteza etiologiei autoimune a cretinismului congenital.

În cazul unor hipotiroidii apărute la făt, ar putea fi invocat un defect enzimatic condiţionat genetic.

Tiroidita postpartum. Schimbările imunologice din sarcină pot suprima într-o măsură mai mică sau mai mare boala tiroidiană autoimună.

În felul acesta, se pot instala tiroiditele postpartum, în special la femeile cu antecedente personale sau familiale de boală autoimună. Tiroidita postpartum apare la 3-6 luni după naştere şi se manifestă fie prin hipotiroidism, fie prin hipertiroidism, deşi hipertiroidismul trecător este urmat de hipotiroidism, iar anticorpii antitireo-peroxidazici (ATPO) sunt frecvent întâlniţi.

Această stare se datoreşte unei tiroidite distructive asociate cu autoanticorpi microzomali tiroidieni.

Deoarece simptomele la aceste femei sunt atribuite anxietăţii şi depresiei, obstetricianul trebuie să aibă în vedere şi posibilitatea unui hipotiroidism. Simptomatologia durează 1-3 luni, după care aproape toate femeile revin la o funcţie

Scanned with OKEN Scanner

tiroidiană normală. De notat că tiroidita postpartum are tendinţa de a reapărea în sarcinile ulterioare, în final persistând hipotiroidismul (383).

Sintetizând, hipotiroidismul asociat sarcinii evoluează cu o rată ridicată a complicaţiilor materno-fetale în toate etapele puerperalităţii (sarcină-travaliu-lăuzie). Complicaţiile materne în hipotiroidismul asociat sarcinii sunt numeroase, începând cu anemia, preeclampsia sau întreruperea cursului normal al sarcinii prin avort şi naştere prematură, continuând cu tulburările de dinamică uterină – hipokinezia şi hipotonii în travaliu, viciaţii de bazin – bazin limită, prezentaţii la limita distocicului, prezentaţii pelviene, hemoragii în perioadul IV al naşterii şi terminând cu tiroiditele postpartum, depresiile postpartum şi hipogalactiile prezente în lăuzie.

În hipotiroidismul asociat sarcinii se constată şi prezenţa unor complicaţii fetale redutabile, ca prematuritate şi greutate mică la naştere, suferinţă fetală, mai exact anomalii ale BCF evocatoare de suferinţă fetală, decelate la CTG în travaliu şi detresă respiratorie cu scor APGAR mic, sub 8.

- Tratamentul hipotiroidismului

Tratamentul hipotiroidiei constă în administrarea de tiroxină sintetică, T4, administrată zilnic. Amestecul de T4 şi T3, ca extractul de tiroidă, nu este recomandat, aducând T3 în exces faţă de secreţia normală tiroidiană. Din acest considerent, este preferat numai T4, T3 fiind produs prin conversie periferică.

Pacientele tratate cu preparate biologice trebuie convertite la tiroxină sintetică, preparatele tiroidiene naturale fiind chiar potenţial dăunătoare. La femeile în vârstă, datorită riscului de boală coronariană, doza iniţială este de 25-50 mg/zi, timp de 5 săptămâni, ulterior fiind ajustată în funcţie de evaluarea clinică şi biochimică. De obicei, doza necesară este de aproximativ 3 μg/kg corp, chiar mai mică în cazul femeilor foarte vârstnice.

La pacientele care au primit timp îndelungat hormoni tiroidieni, tratamentul poate fi întrerupt.

Pentru recuperarea axului hipotalamo-hipofizar, este necesară o perioadă de 8 săptămâni, după care pot fi dozate nivelurile de TSH şi T4 liber (383).

Conduita terapeutică în sarcină constă în tratamentul hormonal substitutiv al insuficienţei tiroidiene, după scheme diferite de administrare. Una dintre formulele de tratament recomandate este administrarea de tiroton 20-60 mg/zi (I-II th/zi) – 5 zile pe săptămână, cazurile grave necesitând administrarea continuă. După Speroff, ca regulă generală, femeile aflate în tratament pentru hipotiroidism, necesită o creştere mică a dozei de tiroxină în timpul sarcinii. TSH trebuie monitorizat lunar în primul trimestru şi în perioada postpartum, dozele urmând a fi ajustate pentru a menţine nivelul TSH în limite normale.

Conduita în travaliu are în vedere astenia fizică şi hipotonia musculară importantă, ca şi faptul că aceste gravide prezintă bazine viciate. Ţinând cont de aceşti factori, singura conduită logică este terminarea naşterii prin operaţie cezariană.

În lăuzie, conduita constă în administrarea de hormoni tiroidieni, în doze adaptate fiecărui caz în parte, iar alăptarea este permisă, după unii autori, producţia crescută de TRH stimulând secreţia de prolactină. În sfârşit, prognosticul matern în

hipotiroidie este bun, cu condiţia efectuării tratamentului substitutiv hormonal, iar prognosticul fetal este de asemeni bun, în majoritatea cazurilor (126).

Managementul hipotiroidiei în sarcină. Algoritm de screening, monitorizare şi tratament

Până în prezent, practic, nu există un algoritm standard eficient şi unanim acceptat pentru screeningul universal al disfuncţiilor tiroidiene la femeile însărcinate sau aflate la vârsta reproductivă, în ciuda existenţei unui mare număr de studii din literatura de specialitate. Există încă multe controverse între diferite asociaţii internaţionale de cercetare, unele adoptând poziţii categorice, iar altele poziţii intermediare.

Deşi nu există un algoritm universal de screening al hipotiroidismului în sarcină, sunt recunoscute câteva grupuri de femei cu un risc înalt de dezvoltare a acestei patologii. Un consens recent (2006-2007) de experţi endocrinologi recomandă depistarea hipotiroidismului matern în următoarele situaţii: antecedentele personale sau familiale de patologie tiroidiană, de diabet zaharat, guşă, prezenţa anticorpilor antiperoxidază, a semnelor clinice de patologie tiroidiană, a unei afecţiuni autoimune (poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos diseminat, sclerodermia, sindromul Sjögren etc.), antecedente de iradiere a regiunii cervicale (cap, gât), paciente cu infertilitate, cu avorturi sau naşteri premature, anemii, afectări ale colesterolului.

Obstetricianul se poate întâlni în practica de zi cu zi cu următoarele situaţii:

- femeie cu hipotiroidism, diagnosticat pentru prima dată în sarcina în curs;
- femeie sub tratament tiroidian, care a întrerupt tratamentul în preajma concepţiei – în urma unei recomandări medicale greşite sau a unei opţiuni personale privind afectarea fetală în urma tratamentului;
- femeie aflată sub tratament hormonal care necesită ajustarea acestuia;
- femeie diagnosticată pentru prima dată cu hipotiroidism subclinic.

Diagnosticul hipotiroidismului în sarcină este bazat preponderent pe dozarea TSH-ului şi fracţiei libere de T4, testarea nivelurilor totale de T4 şi T3 la femeile gravide reprezentând o eroare tipică deoarece aceste valori nu reflectă corect statutul funcţional al glandei tiroide în sarcină.

Morbiditatea maternă şi fetală ar putea fi reduse printr-un secreening adecvat, o profilaxie şi un tratament corect, astfel încât atât costul total al screeningului, cât şi cel al tratamentului vor fi mult mai scăzute, comparativ cu costul social al cretinismului şi altor complicaţii.

În prezent, se lucrează asupra dezvoltării unei metode de screening cost-eficacitate; în condiţiile medicinei prin asigurări, la noi, este necesar de adaptat această schemă la posibilităţile locale. Luând în considerare specificitatea testului TSH, este util de a-l folosi în algoritmul screening al hipotiroidismului în sarcină; stabilitatea diagnosticului necesită testarea probei de sânge.

Glinoer a demonstrat că femeile gravide eutiroidiene, dar cu ATPO (anticorpi antitireoperoxidazici) pozitivi au un risc crescut de a dezvolta un hipotiroidism pe parcursul sarcinii. Alte studii recente adaugă un risc crescut de avort spontan şi naştere prematură, de dezvoltare a tiroiditei postpartum şi a hipotiroidismului definitiv.

Scanned with OKEN Scanner

Frecvenţa şi gravitatea complicaţiilor impun necesitatea unui algoritm de screening, monitorizare şi tratament în managementul hipertiroidismului în sarcină, garanţia unei evoluţii fiziologice a sarcinii.

În hipotiroidismul asociat sarcinii, se recurge la următoarele mijloace de investigaţii:

• anamneza şi examenul clinic atent, pe aparate şi sisteme, care îşi menţin valabilitatea şi importanţa, deşi un număr semnificativ de cazuri suferind de hipotiroidism nu au manifestări clinice evidente, simptomatologia fiind mascată de sarcină;

• determinarea de TSH seric la gravide încă de la prima vizită, de la prima consultaţie, cea mai utilă investigaţie, având în vedere specificitatea înaltă a acestuia, care poate diagnostica şi formele subclinice;

• un nivel TSH > 4,0 mUI/l, impune determinarea FT4, care are de asemenea o sensibilitate şi specificitate înaltă. Pentru screeningul hipotiroidismului nu se va recurge la dozarea nivelurilor totale de T3 şi T4, care nu reflectă corect statusul funcţional al glandei tiroide în sarcină;

• dozarea anticorpilor antitireoperoxidazici – ATPO, pentru a exclude un proces autoimun, femeile hipotiroidiene cu ATPO pozitivi având un mare risc de avort sau naştere prematură şi de a dezvolta o tiroidită postpartum;

• aprecierea volumului tiroidian prin examinarea ecografică, un volum mai mare de 22 ml impunând monitorizarea acestuia în dinamică.

Acest algoritm este adaptat la posibilităţile existente, în ţara noastră în condiţiile medicinei prin asigurări de sănătate, nefiind atât de costisitor ca cele propuse de alţi autori, ca Glinoer D.

Monitorizarea sarcinilor cu hipotiroidie trebuie să fie complexă, clinică, biochimică şi ecografică, monitorizarea parametrilor tiroidieni făcându-se în dinamică, respectiv. Se pot întâlni patru grupuri de risc privind deficitul tiroidian:

1. Hipotiroidismul anterior sarcinii. În acest caz, terapia cu T4 trebuie să fie corectată anterior concepţiei, la un nivel seric al TSH-ului mai mic de 2,5 mUI/l. Doza de T4 necesară pentru a normaliza nivelul de TSH seric poate fi dependentă atât de creşterea iniţială a TSH, cât şi de etiologia hipotiroidismului matern.

2. Valori ale TSH-ului seric la limita superioară a normalului anterior sarcinii. La un nivel seric de TSH situat între 2,5-5 mUI/l fie se va iniţia un tratament cu o doză mică de T4, fie se vor monitoriza nivelurile de TSH în cursul gestaţiei, cu instituirea monoterapiei cu T4 doar dacă TSH seric creşte peste valorile normale specifice trimestrului întâi.

3. Nivelurile crescute de TSH detectate pentru prima oară în cursul sarcinii. Creşterea nivelurilor de TSH seric în cursul gestaţiei, peste intervalul de referinţă normal se întâlneşte într-un procent de 1%-2%. Ulterior, nivelurile de hormoni tiroidieni revin la normal, doar un mic procent sugerând un hipotiroidism evident. Tratamentul specific se face cu T4, raportat la valorile normale de TSH corespunzătoare fiecărui trimestru de sarcină.

4. Boala tiroidiană autoimună anterioară sarcinii. Dintre femeile de vârstă reproductivă s-a dovedit că un număr de 5-10% pot avea anticorpi antitiroidieni pozitivi cu niveluri serice normale de TSH.

Din aceste considerente, se recomandă dozarea TSH-ului, ATPO, FT 4 şi aprecierea ultrasonografică a volumului tiroidian (TV) la gravidele care aparţin grupurilor

Scanned with OKEN Scanner

nominalizate mai sus. FT4 posedă o sensibilitate şi specificitate înaltă. Nivelul total al T4 circulant în ser va fi influenţat de sinteza proteinelor de legătură. TBG (globulina de legare a tiroxinei), ce leagă 99,97% de T4 şi din acest motiv este rezonabil de testat numai fracţia liberă. Dozarea de T3 total sau fracţie liberă, folosită singură în screening, este inutilă deoarece T3 scade cu mult mai târziu decât T4 şi poate rămâne ridicat chiar şi în hipotiroidie, fiind produs de glanda tiroidă în caz de o hiperstimulare a ei, nu ca de obicei, prin deiodarea T4.

Dacă insuficienţa tiroidiană a fost depistată în cursul sarcinii, testele funcţionale trebuie normalizate cât mai rapid, astfel încât TSH să fie în primul trimestru mai mic de 2,5 mUI/l, iar în al doilea şi al treilea trimestru mai mic de 3 mUI/L. Descoperirea unui hipotiroidism în cursul sarcinii, impune instituirea unui tratament precoce, încă de la luarea în evidenţă a gravidei, ideal între 4-8 săptămâni de gestaţie, pentru a preveni eventualele complicaţii materno-fetale; doza de hormoni tiroidieni trebuie ajustată, pentru a menţine un TSH seric sub 2,5 mUI/l, ceea ce impune un control repetitiv la fiecare 4-8 săptămâni de gestaţie.

Majoritatea femeilor gravide cu un hipotiroidism preexistent sarcinii, pe parcursul acesteia o creştere a dozei de L-tiroxină în medie cu 50% comparativ cu doza preconcepţională.

În **screeningul hipotiroidismului congenital**, determinarea TSH-ului neonatal este considerată cel mai bun indicator în ceea ce priveşte stabilitatea severităţii deficitului de iod, valoarea limită a normalităţii pentru TSH-ul la nou-născut fiind de 5 mUI/L.

Într-un studiu recent, Mihaela Nanu şi colab. (2009) constatau că prevalenţa hipotiroidismului congenital este de 1/4000-1/7000 nou-născuţi, în scădere din anul 2002 până în 2008, dintre nou-născuţi, 2,8% prezentând hipotiroidism tranzitoriu.

Efectul deficitului de iod asupra nou-născutului se concretizează printr-o greutate mică la naştere, sub 2 500 g, după definiţia OMS. În acest studiu, 6,9% dintre copii au avut o greutate mică la naştere. Complexitatea etiologiei şi a consecinţelor deficitului de hormoni tiroidieni impune depistarea precoce a hipotiroidismului congenital prin screening postnatal, în cadrul căruia determinarea TSH-ului neonatal are un rol esenţial.

În sfârşit, în cadrul consultaţiei prenatale, colaborarea dintre medicul obstetrician şi medicul endocrinolog are o importanţă deosebită pentru prevenirea complicaţiilor materno-fetale în hipotiroidismul asociat sarcinii.

II. Sindromul endocrino-ginecologic în alte endocrinopatii

Sindromul endocrino-ginecologic în alte endocrinopatii va fi tratat foarte succint, având în vedere faptul că endocrinopatia primară, pe fondul căreia apare acest sindrom se adresează iniţial reţelei de endocrinologie şi nu ginecologului.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul endocrino-ginecologic din afecţiunile hipofizare. În raport cu vârsta apariţiei, hipersomatotropismul hipofizar are două forme clinice distincte: gigantismul, care apare în copilărie şi acromegalia, care apare după încetarea creşterii în lungime a oaselor, ambele forme fiind expresia clinică a excesului de hormon somatotrop.

Macrosomia hipofizară în gigantism (hipersomatotropismul copilului). La giganţi, pubertatea este întârziată, menstrele sunt rare, neregulate şi cu lungi perioade de amenoree. La fel, sterilitatea este regula, sarcina fiind excepţională (190).

Macrosomia hipofizară acromegalică (hipersomatotropismul adultului). Acromegalia este asociată, de obicei, cu amenoree, care poate ajunge la 33% din cazuri (256), precedată de perioade de oligomenoree, iar tractul genital prezintă semne de involuţie. Galactoreea este un simptom frecvent, iar ca patologie endocrino-ginecologică asociată, se notează fibromul uterin şi chistul de ovar.

Cât priveşte fertilitatea, sarcina poate surveni excepţional, iar când survine, trebuie reţinut efectul defavorabil al acesteia asupra acromegaliei (190).

Tratamentul adenomului hipofizar este radioterapic, chirurgical şi mixt, tratamentul medicamentos (bromocriptina, sandostatină-octeotrid) folosindu-se ca metodă adjuvantă.

Microsomia hipofizară (nanismul hipofizar). Nanismul, acest sindrom distrofic realizat prin insuficienţa hipofizară somatotropă în copilărie, atunci când se asociază cu hipotiroidismul gonadotrop, realizează sindromul de nanism cu infantilism. În aceste situaţii, la microsomie se asociază deficitul de sexualitate.

Astfel, la pubertate nu se instalează caracterele sexuale: nu apare pilozitatea sexuală genitală şi axială, vulva, labiile nu se orizontalizează, tractul genital rămâne hipoplazic, glandele mamare sunt rudimentare.

Tratamentul hormonal substitutiv vizează tocmai dezvoltarea caracterelor sexuale, ca şi corectarea altor tulburări endocrine asociate. Cât priveşte preparatele folosite pentru corectarea nanismului hipofizar prin deficit de STH, acestea sunt obţinute prin metoda ADN recombinat.

Insuficienţa hipofizară postpartum (sindromul Sheehan). Sindromul Sheehan apare prin necroza hipofizei consecutiv hemoragiilor mari obstetricale, intra- şi postpartum. Manifestările clinice variază în raport cu amploarea leziunilor de la tabloul de panhipopituitarism tip caşexie Simmonds până la formele fruste cu interesarea panhipofizară sau parţială: gonadotropă, corticotropă, tireotropă. Diagnosticul clinic este confirmat prin dozările de gonadotropine FSH şi LH, dar şi de LTH şi TSH, a căror concentraţie este scăzută.

Cel mai precoce apare insuficienţa gonadotropă, caracterizată prin:

- amenoree de lactaţie;
- agalactie, glanda mamară diminuând ca volum devine flască, cu areole depigmentate;
- pilozitatea pubiană este mult redusă, pilozitatea axilară lipseşte.

Sarcina este posibilă după sindromul Sheehan, în urma tratamentului hormonal de substituţie, cu evoluţie normală până la termen. Dacă iniţial, aceste sarcini aveau un prognostic nefavorabil, în prezent, terapia de substituţie a făcut ca, atât mama cât şi fătul să supravieţuiască.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul profilactic al sindromului Sheehan constă în respectarea ritmicităţii consultaţiei prenatale şi o asistenţă calificată la naştere, combătând şi tratând şocurile hemoragice.

În tratamentul Sheehan odată constituit, se recurge la folosirea în scop substitutiv a hormonilor glandelor periferice deficiente, obiectivul principal constituindu-l suplinirea funcţiei tiroidiene şi suprarenale.

Pentru reapariţia menstruaţiei se recurge la administrarea de estroprogestative, iar administrarea de FSH poate fi urmată de ovulaţie şi chiar sarcină.

Diabetul insipid. Este o afecţiune neurohipofizară, caracterizată prin polidipsie şi poliurie intensă, hipostenurică şi aglicozurică, fiind consecinţa carenţei hormonului antidiuretic.

Sindromul endocrino-ginecologic este constant, asociind tulburări menstruale, amenoreea primară (când se suspectează şi interesarea nucleilor supraoptici şi centrilor hipotalamici care controlează secreţia de hormoni gonadotropi), scăderea fertilităţii.

Sarcina poate declanşa un diabet insipid, diabetul insipid crescând polidipsia şi poliuria (256).

Travaliul este prelungit, de unde şi frecvenţa mare a intervenţiilor obstetricale şi chirurgicale. Tratamentul vizează anularea deficitului de hormon antidiuretic (ADH), fie prin substituţie exogenă de ADH, în formele fără rezerve, fie prin inductori ai secreţiei endocrine de ADH, în formele cu rezerve (121).

Sindromul endocrino-ginecologic în afecţiunile glandelor suprarenale. Hiperfuncţia corticosuprarenală (CRS) este expresia clinică a hiperfuncţiei celor 3 zone corticosuprarenale: reticulată, fasciculată şi glomerulară, fiind caracterizată prin hipersecreţia de glucocorticoizi (sindromul Cushing), hipersecreţie de aldosteron (hiperaldosteronismul primar sau secundar) şi hipersecreţia de androgeni (sindromul adrenogenital).

Sindromul Cushing. Principalele cauze incriminate în etiologia sindromului Cushing sunt:

- tumori CRS primitive, benigne sau maligne, în special cu hipersecreţie de cortizol;
- adenomul bazofil hipofizar cu producţie excesivă de ACTH endogen;
- excesul de ACTH ectopic prin tumori maligne în afara hipofizei corticotrope (cancer pancreatic, cancer bronşic cu celule mici etc.);
- hipercorticism iatrogen în urma tratamentului cu doze mari de glococorticozi sau ACTH.

În funcţie de dependenţa sau independenţa de ACTH, se întâlnesc:

- sindromul Cushing dependent de ACTH (70%);
- sindromul ACTH ectopic (15%);
- sindromul Cushing independent de ACTH, datorat unor adenoame sau carcinoame adrenocorticale (17-19%);

Întreaga patogenie a bolii se explică prin excesul de hormoni în organism, şi, în special, hipersecreţia de cortizol (126).

Aceasta determină obezitate, modificări în metabolismul glucidic, electrolitic şi tulburări gonadice şi sexuale (sindromul endocrino-ginecologic).

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul Cushing evoluează cu amenoree şi infantilism genital, 60-70% din paciente fiind amenoreice. Amenoreea se explică prin hipersecreţia de cortizol (care inhibă secreţia de FSH şi LH) şi de androgeni.

În 26% din cazuri se întâlneşte oligomenoreea, uterul este hipoplazic, uneori atrofiat, iar impregnarea androgenică a tractului genital se traduce chiar prin inserţia masculină a pilozităţii sexuale (256).

Datorită frecvenţei amenoreii, sindromul Cushing este foarte rar asociat cu sarcina, în literatura americană citându-se doar 35 de cazuri (61).

Sarcina poate declanşa apariţia sindromului Cushing sau agravarea bolii în cazul afecţiunilor preexistente datorate stimulării axului hipotalamohipofizocorticosuprarenal. De notat, dificultăţile diagnostice ale sindromului Cushing în sarcină, deoarece o parte din simptomatologie (edeme, creşterea în greutate, HTA) se întâlneşte frecvent în gestaţie.

Efectul sindromului asupra sarcinii este negativ, HTA favorizând preeclampsia – eclampsia, iar avorturile spontane, naşterea prematură şi moartea intrauterină a fătului care sunt frecvente.

Conduita. În cazul prezenţei tumorii CSR se practică suprarenalectomia subtotală, precedat şi urmată de tratament cortizonic substitutiv. Se mai poate recurge şi la administrarea de agonişti dopaminergici (Bromocriptina) sau agenţi antiserotoninergici (ciproheptadina).

Sindromul adrenogenital (SAG) este determinat de unele defecte enzimatice congenitale cu transmitèrea autosomal recesivă care afectează sinteza unor steroizi suprarenalieni (cortizol, aldosteron), crescând secreţia de androgeni.

Etiopatogenie. Cea mai frecventă cauză a SAG este deficitul de 21-hidroxilază, absenţa enzimei diminuând sinteza de cortizol şi aldosteron. Scăderea cortizolului prin „feed-back" va determina creşterea secreţiei de ACTH. Creşterea secreţiei de ACTH va induce o hiperplazie a CSR cu sinteza crescută de DHEA pe calea 5, responsabilă direct sau prin produşi de metabolism, de fenomenele de virilizare şi de creştere a 17-CS urinari. Scăderea mineralocorticoizilor poate determina sindromul de „pierdere de sare" (vărsături, diaree, colaps).

Tabloul clinic variază în funcţie de vârsta la care apare SAG. Astfel, sindromul adrenogenital prepuberal prezintă în prima copilărie manifestări clinice asemănătoare cu cele din forma congenitală, fiind rezultatul sindromului de virilizare somatică şi al tulburărilor de creştere.

Sindromul androgenital postpuberal (Apert-Gallais) poate apărea de la pubertate şi până la menopauză, fiind consecinţa tumorilor zonei reticulate.

Tabloul clinic este consecinţa a două procese caracteristice: defeminizarea elementelor câştigate prin sexualizarea puberală, apărând fenomenele de masculinizare şi tulburările menstruale (spaniomenoree, amenoree).

Sindromul adrenogenital induce sterilitate şi infertilitate, sterilitatea fiind rezultatul inhibiţiei ovulaţiei de către excesul de androgeni, ca şi a hipoestrogenismului, care determină atrofia tractului genital (126).

În SAG este posibilă o sarcină, frecvenţa fiind de 1 caz la 50-60.000 naşteri. Sub tratamentul estrogenic, sarcina poate evolua în limite apropiate de normal, iar frecvenţa avorturilor este mare, atingând 20% din cazuri. Naşterea pe căi naturale este dificilă, datorită modificărilor bazinului (bazin android), indus de excesul de

Scanned with OKEN Scanner

androgeni, şi, din această cauză, frecvenţa operaţiei cezariene este ridicată. Fătul, la naştere, poate prezenta malformaţii genitale importante, excesul de androgeni perturbând procesul de sexualizare.

Formele tumorale beneficiază de tratament chirurgical, iar în formele hiperplazice, corticoterapia constituie un tratament etiopatogenic. Virilismul şi acneea beneficiază de tratament cu antiandrogeni (cyproteron acetat), în doze variabile, în funcţie de gradul de virilizare, între 10-50 mg/zi (121).

Feocromocitomul este o tumoră medulosuprarenală cromafină, celulele cromafine secretând, în special, catecolamine, dar şi neuropeptide. Sindromul principal cu consecinţele cele mai grave prin modificările sistemice pe care le induce, este hipertensiunea arterială.

Feocromocitomul este asociat cu scăderea fertilităţii, doar 3,5% din cazuri putând avea concomitent o sarcină.

Hipertensiunea persistentă va determina alterarea circulaţiei placentare, de unde frecvenţa mare a întreruperii sarcinii şi a morţii intrauterine a fătului. În această asociere, pericolul letal este foarte ridicat, atingând 40-50% pentru mamă şi 50-54% pentru făt. Din acest considerent, atitudinea este intervenţionistă, primând interesul matern.

Insuficienţa corticosuprarenală (Boala Addison). Insuficienţa suprarenală cronică (boala Addison) este produsă de leziuni destructive intense bilateral, care determină un deficit primitiv global, cronic şi progresiv de corticosteroizi. Acest deficit poate fi consecinţa distrugerii glandei de către TBC sau cancer, de către suprarenalectomia bilaterală sau poate fi datorată atrofiei autoimune.

Boala devine evident clinică, atunci când peste 90% din ţesutul funcţional suprarenal este exclus, simptomatologia constând din astenie, adinamie şi pigmentarea pielii şi a mucoaselor.

Boala Addison este asociată cu pubertate tardivă şi tulburări menstruale, hipomenoree sau amenoree, addisonienele făcând o menopauză timpurie (256).

Dacă înainte de apariţia corticoterapiei sarcina era o raritate, în prezent sarcina este posibilă. Sarcina agravează însă boala, în special în primul şi ultimul trimestru, datorită vărsăturilor gravidei şi modificărilor induse de sarcină (tulburări hidroelectrolitice, deshidratări etc.) care favorizează crizele addisoniene. Travaliul este prelungit, impunând de cele mai multe ori operaţia cezariană.

Conduita. La debutul travaliului, pe lângă doza de întreţinere de corticosteroizi, se va administra o doză de 20 mg hidrocortizon i.m., urmată de administrarea a 100 mg la fiecare 12 ore până la naştere. Postpartum, dozele vor fi administrate progresiv, în aşa fel încât la 6 zile să se ajungă la doza obişnuită.

Dacă terminarea naşterii s-a făcut prin cezariană, se recomandă administrarea corticosteroizilor cu 24 de ore înaintea intervenţiei.

Iată, acesta a fost pe scurt, tabloul sindromului endocrino-ginecologic ale cărui elemente se întâlnesc, mai mult sau mai puţin, pregnant, în toate endocrinopatiile primare.

Scanned with OKEN Scanner

E. PATOLOGIE ENDOCRINODEPENDENTĂ

I. Fibromul uterin

Fibromul uterin este una dintre cele mai frecvente tumori. Statistici numeroase, din regiuni diferite, arată că fibromul se întâlneşte într-o proporţie de 20% din populaţia feminină. Vârsta de elecţie la care apare este între 35–50 de ani (55,7% după Ducuing), înainte de 30 de ani şi după menopauză fiind rar.

Etiopatogenie. Factorul determinant, factorul cauzal, nu este cunoscut încă; toate teoriile emise aduc explicaţii, dar nu scot în relief adevărata cauză şi geneza fibromului uterin.

Din numeroasele teorii propuse, cele mai multe au fost abandonate: teoria congenitală, ereditară a lui Conheim, teoria vasculară a lui Klebs-Pillot, teoria infecţi-oasă a lui Virchow etc.

Teoria hormonală pare a fi cea mai viabilă, fibromul dezvoltându-se practic totdeauna în perioada de activitate genitală, Hegar, Seitz, Faure incriminând rolul foliculinei în geneza acestei tumori.

În stadiul actual al cunoştinţelor noastre, patogenia fibromului uterin se rezumă la trei ipoteze:

a. Originea celulelor generatoare ale tumorii: fibromul uterin se dezvoltă, pornind de la celulele uterine propriu-zise, celulele de rezervă tinere şi puţin diferenţiate, cu potenţial de maturare şi proliferare, pe seama cărora se produce în cursul sarcinii hiperplazia miometrului (Seitz, Meyer). Destinaţia normală a acestor celule va fi deviată sub influenţa unui stimul, transformându-se în fibrom.

b. Stimulul declanşator al proliferării: celulele de rezervă din miometru vor fi deviate de la ritmul lor normal sub influenţa factorilor hormonali, esenţiali ai hiperestrogeniei.

Hiperestrogenia ar fi o condiţie necesară creşterii fibromului, în sprijinul acestei ipoteze pledând mai mulţi factori:

– aceste tumori benigne se dezvoltă practic totdeauna în perioada de activitate genitală, involuând la menopauză;

– miomul creşte brusc în timpul sarcinii, pentru a regresa după aceasta;

– un tratament estrogenic, intempestiv, pe un teren fibromatos, determină creşterea acestor tumori;

Scanned with OKEN Scanner

– miomectomia comportă 2–20% recidive, deci termenul rămâne neschimbat (Caplier), ceea ce sugerează că femeile cu fibroame multiple sunt purtătoare ale unei gene transmise ereditar (24).

Dar hiperplazia glandulo-chistică a endometrului, dovada cea mai sigură a hiperestrogeniei, nu coincide totdeauna cu fibromionul.

La fel, până în prezent nu s-a demonstrat clar creşterea receptorilor de estrogeni în fibra musculară netedă. Unii autori însă au raportat că receptorii de estrogeni sunt net crescuţi în ţesutul fibromatos. Receptorii de estrogeni sunt macromolecule proteice care se leagă cu estrogenii pentru a forma un complex ce va fi transferat nucleului celular, pentru a declanşa primele sinteze de ARN şi apoi de ADN la originea creşterii şi multiplicării celulare.

Studii recente de biologie moleculară au identificat prezenţa unor expresii specifice a micro ARN în fibromul uterin, care se corelează cu mărimea tumorii şi paternul creşterii acestuia.

Micro ARN reprezintă ARN-ul mic, care are o semnătură specifică ţesuturilor, nu codează şi este cel mai puţin reglat let-7 mi ARN. Acesta pare a fi implicat în apariţia şi dezvoltarea fibromului uterin, ipoteză care deschide calea către profilaxia şi tratamentul acestei tumori (169).

Factorul K_1-67, marker al proliferării celulare, este prezent în concentraţii mari în celulele fibromului uterin raportat la endometru (186). Efectele mitogene ale estrogenilor sunt mediate prin producerea locală a unor factori de creştere, în special factorul de creştere epidermal. În schimb, progesteronul determină creşterea unui factor antiapoptotic, Bcl_2. Inhibând apoptoza, Bcl_2 inhibă multiplicarea celulelor fibromatoase şi, deci, şi a fibromului (186).

Prezenţa receptorilor de estrogeni în ţesutul fibromatos, însă, poate fi o condiţie necesară, dar insuficientă pentru o indicaţie a dependenţei hormonale a acestei afecţiuni (252). Dacă hiperestrogenia este *o condiţie necesară* creşterii fibromului, nu este şi o condiţie suficientă pentru apariţia acestuia. Este cert – şi experienţa clinică a demonstrat-o – că există un teren fibromatos: femei adesea obeze, hipertensive, purtătoare ale unei distrofii mamare, şi la care asociaţia cu guşă este frecventă. Astfel spus, după N. N. Gheorghiu şi colaboratorii, rolul hiperestrogeniei trebuie considerat numai în raport:

– *cu celelalte funcţii ale organismului*, dovadă fiind asocierea cu hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia (Morucci), sindromul hepato-ovarian (Huet-Herchberg);

– *cu celelalte glande endocrine*, echilibrul endocrin al organismului poate fi perturbat (disendocrinia), prin ruperea unei verigi în lanţ şi această perturbare poate constitui un stimul tumorigen (hipertiroidia şi hiperfuncţia gonadotropă la femei cu fibrom uterin);

– *cu reactivitatea sistemului nervos*, după S. Timonen şi E. Purola, *tulburările în echilibrul neurovegetativ cu predominanţă simpatică* putând constitui un stimul în geneza fibromului uterin. În aceeaşi ordine de idei, a rolului hiperestrogeniei în geneza fibromului uterin Bruno-Salvadori şi Umberto Leone, efectuând dozări calitative ale estrogenilor şi anume cercetând raportul estriol/estradiol, au constatat o perturbare a acestui raport la femeile cu fibrom uterin.

Ei trag concluzia că disendocrinia ar consta într-o alternare a raportului calitativ dintre diverşi estrogeni şi nu într-o modificare cantitativă globală (158).

Scanned with OKEN Scanner

În concluzie, dintre toate teoriile şi ipotezele formulate, un singur lucru rămâne valabil: „dezvoltarea fibromului uterin este influenţată de estrogeni". Se admite astăzi, după Moricard, că estrogenii nu reprezintă factorul determinant, acceptându-li-se numai atributul de factor necesar.

c. Procesul intim local de dezvoltare a fibromului.

După Ferrier şi Sardin, iniţial, are loc o mică sufuziune sangvină (endotelită proliferativă), datorită stării hiperemice, congestive, indusă de estrogeni, urmată de organizare fibroasă şi reacţie fibromiomatoasă a ţesuturilor.

După Doucuing, procesul proliferativ hipertermic iniţial este urmat imediat de o reacţie scleroasă, care tinde să înăbuşe, să înlocuiască elementele musculare. De aici şi teoria colagenozei în geneza fibromului Klemperer, grupând sub numele de colagenoze o serie de afecţiuni de sistem, inflamatorii, cu alterarea fibrinoidă a ţesutului conjunctiv.

Anatomie patologică

Macroscopic, fibromioamele uterine pot fi unice sau multiple, de talie variabilă, aspectul fiind caracteristic, tumori rotunde sau polilobate, de coloraţie albă şi consistenţă fermă. La periferia fibromului există o condensare de ţesut conjunctiv formând o capsulă săracă în vase, iar între capsulă şi tumoră există un spaţiu de clivaj care permite uşor enucleerea fibromului. Varietăţile anatomice ale fibromului se împart în raport cu micul bazin, în raport cu diferite părţi ale uterului şi în raport cu diferitele straturi ale uterului:

a. în raport cu micul bazin după dezvoltare se descriu:
- fibroame cu dezvoltare abdominală, mai exact abdomino-pelvină, rare astăzi;
- fibroame cu dezvoltare pelvină cel mai frecvent (fig. 50).

b. în raport cu diferitele părţi ale uterului se întâlnesc:
- fibroame de corp uterin, frecvente spre fundul uterului;
- fibroame de istm, cu tendinţa de a se include în ligamentul larg deplasând în jos şi în afară pediculul uterin şi ureterul;
- fibroame de col, cu dezvoltare în porţiunea supravaginală a colului;

c. în raport cu diferitele straturi, tunici ale uterului:
- fibrom subseros la suprafaţa uterului, care poate fi:
  - pediculat;
  - sesil, cu baza largă de implantare;
- fibrom interstiţial, cu dezvoltare în plin miometru;
- fibrom submucos care predomină sub endometru, fiind cel mai hemoragic şi cel mai ameninţat de infecţie şi care poate fi:
  - sesil (cu baza de implantare largă);
  - pediculat, care se poate exterioriza prin traversarea colului, ajungând la orificiul extern al acestuia (polip acuşat în col) (fig. 51).

1. fibromul corpului subseros;
2. fibromul corpului submucoasei fără peduncul;
3. fibromul corpului submucoasei pediculate (sau polip fibros) produs în col;
4. fibromul corpului interstiţial;
5. fibromul colului pediculat.

Microscopic, predominanţa ţesutului muscular sau a ţesutului conjunctiv dă consistenţă tumorii, ca şi denumirea acesteia:
- miom, de consistenţă diminuată, moale;
- fibrom de consistenţă fermă.

Raportul dintre aceste două ţesuturi este de obicei aproape de egalitate, duritatea fiind în acest caz moderată (fibromiom).

Scanned with OKEN Scanner

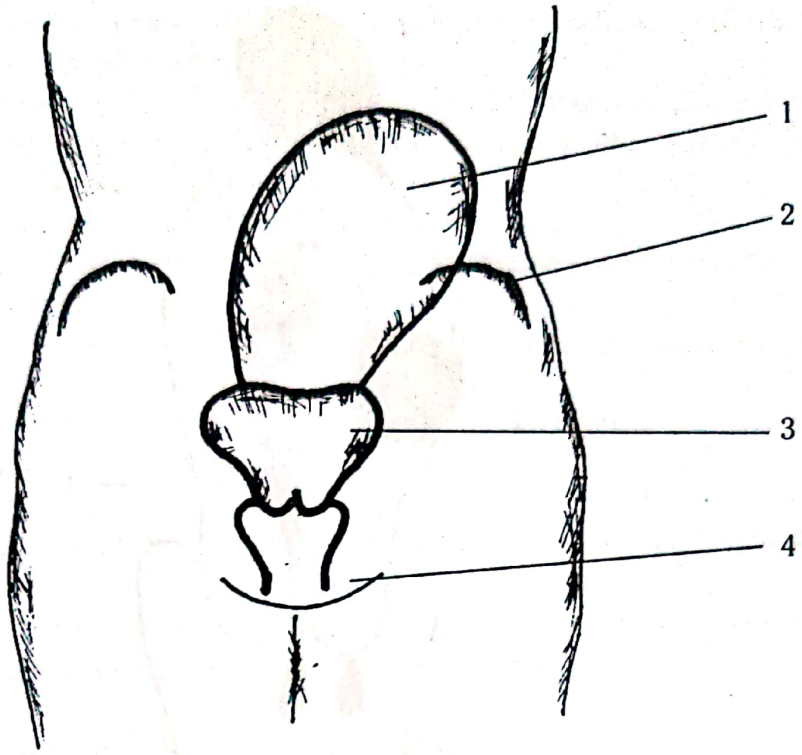


Fig. 50. Forme anatomo-clinice ale fibromului uterin (J. Mouiel, Cl. Regensberg)
1. fibrom abdomino-pelvian; 2. creasta iliacă; 3. fibrom pelvian; 4. marginea posterioară a simfizei pubiene.

Pe secţiune se observă:
– fibre musculare netede, dispuse în vârtejuri;
– fibre conjunctive;
– vase sangvine;
– limfatice (Dupuytren);
– filete nervoase.

Diagnostic, simptomatologie

Semne funcţionale

În ordinea importanţei, semnele funcţionale sunt în număr de trei:

– hemoragia, de tipul menoragiei în 3/4 din cazuri şi de tipul metroragiei, metroragia izolată fiind însă rară, 10% din cazuri. De obicei, menoragiile şi metroragiile sunt asociate – menometroragii, putând da un aspect aproape continuu hemoragiilor;

– leucoreea, rareori izolată, de obicei imediat după menstruaţie, sub forma unei serozităţi fluide, banale. Uneori se întâlneşte şi hidroree intermitentă (1,8 din cazuri după Ducuing) sau chiar o pioree în cazul instalării unei complicaţii septice;

– durerea semnalează de obicei o complicaţie (compresiune, necrobioză) sau este dată de o patologie asociată (endometrioză în special). Uneori sunt prezente şi tulburări vezicale (polakiurie) şi rectale.

Semne obiective

– La *inspecţie*, la femeile slabe, se poate observa o bombare a regiunii suprapubiene.

– La *palpare*, se constată o talie de masă variabilă, situată median sau lateral, de formă rotundă sau ovoidă, uneori perfect regulată, alteori neregulată şi de consistenţă fermă.

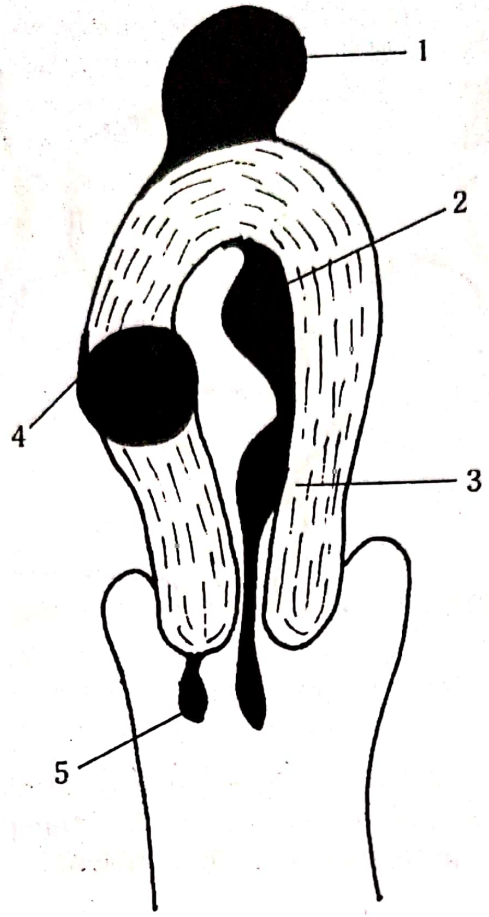


Fig. 51. Diferitele localizări ale fibromului uterin (J. Mouiel, Cl. Regensberg)
1. fibromul corpului subseros; 2. fibromul corpului submucoasei fără pedicul;
3. fibromul corpului submucoasei pediculate (sau polip fibros);
4. fibromul corpului interstiţial; 5. fibromul colului pediculat.

Examenul cu valvele poate evidenţia un fibrom intravaginal de polip sau col acuşat prin col. Completat cu colposcopia permite şi efectuarea unui frotiu cervico-vaginal de depistare, care trebuie să fie sistematic.

– Tactul vaginal, combinat cu palparea abdominală, evidenţiază fie o masă unică, cu suprafaţa neregulată, de consistenţă fermă, fie formaţiuni rotunde, indolore, de consistenţă dură, făcând corp comun cu uterul, fără şanţ de separare între acestea şi uter (semn major).

Examene complementare

Examenele complementare sunt utile pentu confirmarea diagnosticului în cazuri mai dificile, pentru precizarea importanţei leziunilor, pentru diagnosticul unei eventuale patologii asociate şi pentru atitudinea terapeutică.

1. Frotiurile cervico-vaginale de depistare şi colposcopia

În scopul verificării integrităţii colului, vor fi efectuate sistematic.

2. Explorările endocavitare permit obţinerea unei noţiuni topografice exacte şi uneori diagnostice, fiind contraindicate în prezenţa unei sarcini în evoluţie, a unei infecţii locale sau a unei hemoragii (422).

a. *histerometria*: mărirea cavităţii uterine (o histerometrie peste 8,5 cm) pledează în favoarea originii fibromatoase, unei mase pelvine sau abdominale;

b. *histerosalpingografia* – primul clişeu, fără preparare, poate arăta uneori, unul sau mai multe fibroame calcificate.

Histerosalpingografia (HSG) propriu-zisă este inutilă în cazurile în care un uter polifibromatos tipic, de volum apreciabil, impune sancţiune chirurgicală. În rest, imaginile radiologice în fibromul uterin arată:

– alungirea şi neregularitatea cavităţii uterine;

– imagini lacunare în plină cavitate uterină într-un fibrom submucos sau situaţia variabilă a unui polip în raport cu cavitatea;

– imagini rotunde, cu margini nete, deformând imaginea normală, într-un miom interstiţial sau o imagine cu contur policiclic;

– semne indirecte (alungirea trompelor) într-un fibrom seros;

– un aspect tigrat într-o degenerare calcară (422).

3. Ecografia. Ecografic, fibromul uterin se prezintă ca o formaţiune cu ecouri, cu pereţi groşi şi denşi, cu limitele anterioare uşor de identificat şi limitele posterioare dificil de vizualizat.

Dacă fibromul subseros este uşor de recunoscut, miomul submucos este dificil de identificat, lucru ce-l poate face însă ecografia transvaginală.

Ecografia permite:

– diagnosticul şi măsurarea fibromului;

– supravegherea creşterii sau o eventuală complicaţie (necrobioza septică, în care apar zone interne lichidiene cu contur net);

– diagnosticul unei eventuale sarcini.

4. Testele biologice sau imunologice de sarcină pot fi utile pentru diagnosticul diferenţial al unei eventuale sarcini, la o femeie tânără în special.

5. Metode endoscopice

a. *Celioscopia*, care permite evidenţierea unui eventual fibrom subseros;

– evidenţierea situaţiei anexelor;

– diagnosticul unei endometrioze asociate;

b. *Histeroscopia* care confirmă diagnosticul fibroamelor submucoase, precizează numărul şi caracterul lor, localizarea şi diametrul.

6. Chiuretajul biopsic cu examenul histopatologic al mucoasei evidenţiază o hiperplazie glandulo-chistică, dovada unei impregnări estrogenice şi nu a fibromului uterin. Este util însă pentru diagnosticul diferenţial cu un adenocarcinom de endometru.

7. Dozări hormonale (de estrogeni) şi examenul citovaginal hormonal, ca şi în cazul examenului histopatologic al mucoasei obţinute prin chiuretaj biopsic, nu sunt utile pentru diagnosticul de fibrom uterin, traducând doar o hiperestrogenie (Sârbu P.).

8. Urografia intravenoasă este indispensabilă în tumorile incluse în ligamentul larg, pentru aprecierea stării rinichiului subiacent şi pentru a cunoaşte, înainte de actul operator, traiectul uterului pelvin (33).

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial va elimina:

– tumorile anexiale (chist de ovar, fibrom de ovar): formaţiuni mobile care nu fac corp comun cu uterul;

– *sarcina ectopică* în care uterul este uşor mărit de volum, se palpează o formaţiune latero-uterină, bolnava prezentând dureri lombo-abdominale, „hemoragie cu intermitenţă";

– *sarcina anormală* – uterul are o consistenţă diminuată, moale, reacţiile biologice şi imunologice de sarcină sunt pozitive, ecografia putând evidenţia prezenţa unui sac gestaţional;

– *avortul* – este eliminat cu uşurinţă în faţa unui tablou clinic cu dureri lombo-abdominale, metroragii şi modificări de col;

– *endometrioza circumscrisă* – pe faţa externă a uterului, formaţiune mică, rotundă, de consistenţă păstoasă, fiind dureroasă pre- şi în timpul menstruaţiei;

– *adenocarcinomul de corp uterin*: vârsta (în menopauză), scurgeri rozate şi fetide şi, în ultimă instanţă, biopsia tranşează diagnosticul, ca şi în sarcomul uterin.

Bilanţ general

Un bilanţ general se impune, apreciind operabilitatea şi urmărind depistarea unei eventuale contraindicaţii absolute sau relative a intervenţiei chirurgicale. Se va aprecia, deci:

– gradul obezităţii, consecinţele sale metabolice (diabet), aceste bolnave fiind adesea pletorice (tensiune arterială, radiografie pulmonară, electrocardiogramă);

– starea venoasă, condiţionând în parte riscul trombotic.

Forme clinice

Dintre variatele forme clinice ale fibromului uterin, trebuie reţinute:

– fibromul abdominal voluminos, relativ rar astăzi, cu evoluţie de obicei silenţioasă. Este descoperit de către bolnava însăşi, intrigată de creşterea progresivă în volum a abdomenului şi perceperea unei formaţiuni care depăşeşte ombilicul-diagnosticul diferenţial trebuind făcut cu o sarcină sau cu un chist de ovar;

– fibroamele pelviene care pot avea o dezvoltare anterioară, antrenând tulburări vezicale (cistalgii, polakiurie), dezvoltarea posterioară (inclavat în Douglas) şi antrenând tulburări rectale (tenesme, constipaţie) sau o dezvoltare laterală (inclus în ligamentul larg) determinând veritabile nevralgii, compresiuni venoase şi ale uterului, ajungând chiar până la o hidronefroză renală;

– fibroamele submucoase, care pot fi sesile, determinând hemoragii abndente şi pediculate, ce se pot exterioriza la orificiul extern al colului (polip acuşat prin col);

– fibroamele subseroase, pediculate, care din cauza marii lor mobilităţi, simulează tumorile ovariene;

– fibromul interstiţial (difuz), cel mai frecvent, în care uterul este dur, cu suprafaţa neregulată, fibromatoză difuză, putând determina hemoragii frecvente;

– fibromul porţiunii vaginale a colului, se dezvoltă rar pe o bază a acestuia, de obicei fiind sesilă;

– fibroame care ţin de simptomatologie:

  – fibroame latente;

  – fibroame cu evoluţie rapidă;

  – fibroame ramolite, pseudochistice etc.;

Scanned with OKEN Scanner

– formele asociate vor fi minuţios cercetate;
– fibromul şi guşa, asociere de mult semnalată, întâlnită în 22,8% din cazuri, un veritabil sindrom hormonal guşă-fibrom. Clinic, se întâlnesc toate tipurile de guşă observate: guşă simplă, guşă cu hipotiroidie, guşă cu hipertiroidie, boala Basedow adevărată.

– *Asocierea fibrom-cancer de col* va fi cercetată sistematic prin examenul cu valvele, colposcopie, frotiuri cervico-vaginale de depistare şi chiar biopsie cervicală în cazuri în dubiu.

– *Asocierea fibrom-cancer de endometru* este o asociere totdeauna posibilă, chiuretajul biopsic tranşând diagnosticul şi fixând strategia terapeutică.

– *Asocierea fibrom-prolaps genital*, de obicei fiind vorba de un miom corporeal, asociat cu o retroversie, cu alungirea colului şi leziunii perineale (422).

– *Asocierea cu o leziune anexială* este frecventă (anexitele acute sau subacute, tumori ovariene).

– *Fibromul şi sarcina*, coexistenţa acestora putând antrena tulburări de gravitate inegală: în cursul primelor luni de sarcină, avortul spontan reprezintă riscul major. El este în general precoce, hemoragia este abundentă, retenţia placentară este frecventă.

– *În ultimele luni de sarcină* – fibromul evoluează ca pusee pasagere şi hipertrofie dureroasă, existând şi riscul necrobiozei aseptice şi a accidentelor de compresiune.

Fibromul jenează acomodaţia fătului, fiind cauză de prezentaţii anormale, distocice. La fel, naşterea prematură este frecventă ca şi distociile de dinamică prin insuficienţa funcţională a uterului fibromatos.

În delivrenţă, riscul hemoragiilor este de temut, decolarea placentară fiind incompletă. Dacă într-un fibrom corporeal naşterea pe căi naturale este regulă, un fibrom pelvian constituie un obstacol ireductibil, impunând operaţia cezariană. Niciodată însă operaţia cezariană nu va fi urmată de miomectomie, existând riscul unor hemoragii care nu pot fi stăpânite.

Lăuzia este grevată de pericolul unei necrobioze aseptice şi a accidentelor tromboembolice (212).

Evoluţie şi complicaţii

Netratat, fibromul uterin are o evoluţie foarte variată. Astfel, unele fibroame au o evoluţie silenţioasă, fiind perfect tolerate de bolnave, iar la menopauză se pot atrofia până aproape de dispariţie.

Dar, în unele cazuri, pot surveni complicaţii locale legate fie de alterarea mucoasei endometriale, provocând hemoragii, fie creşterea volumului, condiţionând complicaţii mecanice, sau de tulburări de vascularizaţie, explicând unele transformări edematoase sau necrobiotice. La fel, fibromul poate determina şi unele complicaţii generale.

Complicaţii locale

a. Complicaţii hemoragice

Prin repetarea şi abundenţa lor, hemoragiile pot antrena o anemie hipocromă, uneori severă.

Se întâlnesc în special în fibroamele submucoase şi în patogenia lor se intrică modificări ale endometrului legate şi de tulburările hormonale ale terenului

fibromatos (hiperplazii mucoase) şi alterările mucoasei mecanice ale endometrului, de către miom, prin compresiune cu congestie şi ischemie.

b. Complicaţiile mecanice se datorează fibroamelor induse în ligamentul larg şi celor inclavate în Douglas, determinând:

1. *Fenomene de compresiune*

– fenomene de compresie ureterală, putând compromite rinichiul respectiv, urografia intravenoasă precizând traiectul pelvin al ureterului;

– fenomene de compresiune vezicală sau rectală frecvente;

– fenomene de compresiune a venelor iliace, antrenând riscul bolii tromboembolice;

– fenomene de compresiune nervoasă, antrenând veritabile nevralgii sciatice.

2. *Fenomene de torsiune* care poate fi *acută*, cu simptomatologia unui abdomen acut, necesitând intervenţie chirurgicală de urgenţă, ca într-un fibrom pediculat, sau *subacută*, manifestată prin crize dureroase intermitente.

În unele cazuri, torsiunea antrenează ruptura unei vene mai superficiale, cu hemoragie intraperitoneală, putând evoca o ruptură de sarcină ectopică, iar alteori se produce torsiunea axială a uterului (33).

c. Modificări de structură a fibromului

1. Transformările benigne, care sunt variate:

– necrobioza aseptică este sfacelarea brutală a tumorii prin ischemia secundară obliterării arterei unice terminale care irigă fibromul observându-se în cursul sarcinii, dar mai ales în post-partum imediat.

Necrobioza aseptică se traduce prin trei simptome:

– febră 38–38,5°C, cu facies subicteric;

– dureri pelviene paroxistice pe un fond dureros, însoţite de pierderi de sânge negricios;

– modificări locale ale fibromului care devine foarte dureros, ramolit, dar cu mobilitatea conservată.

La aceste semne, se adaugă semne furnizate de ecografie, o imagine în cocardă: zona centrală de necroză este înconjurată de o coroană hipoecogenă de edem, limitată de un miometru de ecogenitate normală.

Acest tablou comandă intervenţia chirurgicală, după un tratament asociat cu corticoizi, intraoperator, uterul fiind mărit de volum, moale, având culoarea de carne crudă.

– *Necrobioza septică* – sfacelarea unui polip acuşat prin col realizează tabloul clinic al necrobiozei septice. Este singura complicaţie septică frecventă a fibromului uterin, aproape dispărută azi, graţie antibioticelor, tradusă prin:

– alterarea stării generale;

– ascensiunea termică;

– dureri expulzive, violente, metroragii fetide şi eliminări de sfaceluri, examenul cu valvele evidenţiind în canalul cervical polipul friabil şi hemoragic de culoare negricioasă;

– degenerescenţa edematoasă, frecventă, antrenează creşterea de volum a tumorii care se ramoleşte fără a fi dureroasă.

La ecografie se constată zone heterogene, hipoecogene, corespunzând disocierii edematoase a fibrelor musculare (212).

Scanned with OKEN Scanner

– *degenerescenţa teleangiectatică*, în care uterul este mărit de volum, dezvoltându-se enorm vasele sangvine;

– *degenerescenţa calcară* – calcificarea fibromului se observă mai ales la menopauză, diagnosticul fiind radiologic (aspectul tigrat a HCG).

2. *Transformările maligne* – sunt excepţionale şi, din acest considerent, cancerizarea unui fibrom (tumora benignă) nu trebuie să constituie un argument pentru operarea tuturor fibroamelor.

– *Degenerescenţa malignă*, după Ducuing, este totdeauna un cancer de corp uterin, şi poate fi:

– *degenerescenţa sarcomatoasă*, observată după menopauză, apare la 1/5 000 de cazuri. Se manifestă prin: creşterea rapidă de volum a unui fibrom care devine moale şi dureros şi prin metroragii mari, abundente, fetide, starea generală alterându-se rapid. Gravitatea este extremă, cu mortalitatea sub 1 an până la 75% din cazuri cu metastazare rapidă pe cale sangvină în plămâni, ficat, vase, creier (263);

– *degenerescenţa leiomiosarcomatoasă* se face pe seama fibrelor musculare ale miometrului. Foarte rară, nu se observă decât la femeile tinere având un prognostic redutabil (19). Degenerarea malignă este excepţională datorită prezenţei inhibitorilor factorilor de creştere la nivelul uterului (396).

Complicaţii generale

Explicate, deoarece rolul hiperestrogeniei în geneza fibromului uterin trebuie considerat doar în raport cu celelalte funcţii ale organismului;

– *complicaţii la nivelul aparatului cardiovascular*: algii precordiale, tahicardie, hipertensiune arterială (relaţia fibrom-hipertensiune arterială);

– *complicaţii la nivelul aparatului respirator* (dispneea în fibroame voluminoase);

– *complicaţii la nivelul aparatului digestiv* (dispepsii, constipaţie etc.).

Tratamentul fibromului uterin

Tratament profilactic

Tratamentul profilactic include un complex de măsuri, de la măsuri organizatorice, până la măsuri de igienă şi chiar măsuri medicamentoase.

Măsurile organizatorice constau în supravegherea întregii dezvoltări a funcţiei genitale a femeii în corelaţie cu funcţiile celorlalte aparate şi sisteme, începând de la pubertate, prin legătura cu reţeaua de pediatrie, cabinetelor de ginecologie infantilă revenindu-le un rol important.

Controlul periodic şi dispensarizarea au, de asemenea, o mare importanţă prin depistarea tumorilor în fazele incipiente, latente, în scopul prevenirii dezvoltării şi complicaţiilor acestora şi prin prevenirea recidivelor postoperatorii, prin urmărirea regulată a cazurilor şi combaterea cauzelor favorizante.

Măsurile de igienă vizează prescrierea unor reguli elementare ca repausul la menstruaţie, regim igieno-dietetic, evitarea vieţii sedentare etc.

Măsurile medicamentoase au ca obiectiv combaterea disfuncţiilor neuroendocrine, a infecţiilor genitale, ca şi cauzelor de congestie pelviană.

Scanned with OKEN Scanner

În sfârşit, dacă teoria hormonală ar explica suficient geneza acestor tumori benigne, combaterea activă a stărilor de hiperfoliculinemie cu hormoni antiestrogenici poate fi considerată ca un tratament profilactic. Dar, aşa cum arată Varangot, sub acest aspect clinica nu a confirmat pe deplin valoarea profilactică a acestor hormoni în tratamentul fibromului uterin.

Tratamentul curativ

Tratamentul medicamentos

Etiologia fibromului fiind insuficient cunoscută, în prezent nu există un tratament etiologic.

Tratamentul medical al fibromului este, din acest considerent, doar simptomatic, adresându-se în primul rând metroragiilor, leucoreei şi durerilor, cu alte cuvinte tulburărilor funcţionale ale acestora.

Hormonoterapia, la care se recurge în mod obişnuit în fibromul uterin, nu produce involuţia procesului proliferativ, cel mult îl stopează şi opreşte hemoragiile. Existenţa unor simptome, evocând un important dezechilibru hormonal (sindrom premenstrual pronunţat) poate justifica, de asemenea, tratamentul medicamentos.

Prin aceasta, indicaţiile tratamentului medicamentos, indicaţiile hormonoterapiei în fibromul uterin sunt:

– fibroamele mici (sub 6 cm diametru) necomplicate, a căror principală manifestate este hemoragia;

– diagnosticul sigur;

– prevenirea recidivelor postoperatorii (când s-a practicat o chirurgie conservatoare).

Respectând aceste indicaţii, fibroamele mici pot beneficia de tratament medicamentos sub supraveghere atentă, însă hemoragiile se opresc şi se combat în acelaşi timp şi dezechilibrele hormonale.

Cele mai multe dintre fibroame, în apropierea menopauzei, se pot atrofia până aproape de dispariţie.

Creşterea fibromului şi apariţia complicaţiilor impun însă sancţiunea chirurgicală, tratamentul chirurgical fiind, de altfel, conduita terapeutică de elecţie în fibromul uterin.

Tratamentul hormonal se bazează pe folosirea progestativelor între a 16-a–a 25-a zi a ciclului menstrual, produsele utilizate trebuind să îndeplinească următoarele deziderate:

– o activitate progestativă puternică;

– o bună activitate antiestrogenică;

– absenţa efectelor androgenice.

Derivaţii de 17-OH progesteron sau 19 norprogesteron corespund cel mai bine acestor deziderate (160).

De subliniat faptul că progestativele nu au făcut proba, dovada acţiunii miometrului însuşi, acţionând doar asupra endometrului care este sediul unei hiperplazii (212).

În schimb, derivaţii de nortestosteron (linestrenol) au o activitate progestativă puternică, dar şi o activitate androgenică notabilă.

Scanned with OKEN Scanner

Se ştie că un tratament progestativ poate favoriza unele remanieri vasculare la nivelul ţesutului miomatos, conducând la o veritabilă necrobioză a nodulului. Din acest considerent, este logic a se asocia un tratament cu vasculotrope (de tip flavonid).

Dacă se prescrie un progestativ cu acţiune androgenică (linestrenol), se impune o supraveghere clinică şi biologică, având în vedere efectele secundare ale acestuia: tensiunea arterială, greutatea, bilanţul glucidolipidic.

Din acest considerent, androgenii ca atare (testosteron) sunt contraindicaţi având în vedere convertirea enzimatică periferică a acestora în estrogeni.

La fel, şi estroprogestativele sunt contraindicate, existând riscul creşterii secreţiei endogene de estrogeni, determinând creşterea volumului tumorii şi favorizând necrobioza aseptică (212).

Recent, s-a propus utilizarea analogilor de LH-RH (Gn RH) pornind de la observaţia că după menopauză fibromul involuează. Într-adevăr, analogii de GnRH blochează secreţia de FSH şi LH, pun ovarul în repaus şi suprimă secreţia de estrogeni ca şi în menopauză. Sângerarea se opreşte, fibromul descreşte în volum la 20–70% din cazuri (83). Analogii de GnRH se administrează şi preoperator pentru a reduce volumul fibromului şi a simplifica intervenţia.

Tulburările antrenate de GnRH prin carenţa estrogenică (bufeuri, osteoporoză, atrofia genitală), ca şi preţul încă ridicat al acestor droguri (Buserlin, Decapiptyl, Diferelin, Suprefact), limitează folosirea pentru tratament prelungit.

Durata tratamentului nu va depăşi 5–6 luni şi va fi rezervat doar fibroamelor care prezintă o simptomatologie funcţională, fără a înlocui chirurgia în cazul când apar complicaţii (83).

În sfârşit, în prezent se discută despre utilizarea SPRMS (Selectiv Progesterone Receptor Modulator) în practica medicală, ceea ce deschide perspectiva unei noi abordări terapeutice a fibromului uterin (150).

Endometrioza este asociată cu dismenoree, durere pelvină cronică şi infertilitate. În ciuda experienţei clinice îndelungate şi a multiplelor stadii experimentale, rămâne şi la ora actuală o afecţiune misterioasă, a cărei etiopatogeneză este mai mult decât controversată. În privinţa dezvoltării şi persistenţei endometriozei, două aspecte importante rămân încă sub semnul întrebării:

1. supravieţuirea implantelor endometriozice, în ciuda mecanismelor normale de protecţie imunologică, orientate împotriva oricărui agent străin din organism;

2. mecanismele prin care călătorii endometriali reuşesc să-şi dezvolte vase de neoformaţie şi să se implanteze în situsuri ectopice.

Cea mai citată teorie, cea de implantaţie, susţine faptul că fenomenul fiziologic al refluxului endometrial depăşeşte mecanismele locale de apărare, cu implantarea şi proliferarea ulterioară a ţesutului endometrial.

Modalitatea tratamentului medical

În *metroragiile* de importanţă moderată:

Dacă femeia nu are probleme contraceptive, un tratament de 1–2 comprimate de progestative (medroxiprogesteron, derivat de 17-OH progesteron) între a 15-a – a 25-a zi a ciclului, timp de 3–6 luni, este suficient, derivaţii de nortestosteron (linestrenol) fiind administraţi în acelaşi mod.

Dacă femeia sângerează la mijlocul ciclului menstrual şi dacă menstruaţia revine înainte de 20 de zile, tratamentul va fi prescris în a 10-a – a 25-a zi a ciclului.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă femeia doreşte o contracepţie, tratamentul va fi prescris între a 5-a până a 21-a zi a ciclului menstrual.

Supravegherea tratamentului se face prin examen clinic la 3 luni, urmărind efectul terapeutic şi eventuala mărire de volum a fibromului prin tact vaginal.

Tratamentul se va opri:

– dacă femeia este în premenopauză, menstruaţia oprindu-se sub tratament la 4–6 luni după dispariţia menstruaţiei;

– dacă femeia are încă menstruaţie, tratamentul va fi urmat, dacă este bine suportat, 2–3 ani, până la menopauză.

Apariţia sângerărilor sau creşterea în volum a uterului recomandă intervenţia chirurgicală (212).

În hemoragiile importante, până la luarea unei decizii chirurgicale:

Tratamentul progestativ singur este insuficient: este indicată în aceste cazuri administrarea de estrogeni în doze mari, pentru eventualul efect periferic, de întreţinere a proliferării endometrului, cu blocarea descuamărilor, urmată de administrarea de progesteron (336).

În hemoragiile importante, se va recurge la administrarea de agregante plachetare şi la nevoie, la transfuzii de sânge.

În cazul tratamentului medical, se poate recurge şi la medicaţie cu acţiune uterotonă şi vasculo-sangvină: ergomet, calciu, vitamina K etc.

Amintim şi tratamentul balneoclimateric, recomandând cure cu ape cloruro-sodice şi sulfuroase, care calmează stările congestive.

Menţionăm, în sfârşit, valoarea deosebită a tratamentului adjuvant, care constă în combaterea insuficienţei hepatice, hipercolesterolemiei, a stărilor de hipo- sau hipertiroidie etc. (158).

Tratamentul chirurgical

Tratamentul chirurgical constituie tratamentul de elecţie în fibromul uterin, fiind singurul capabil, până în prezent, să înlăture tumora şi complicaţiile ei, să conserve integral sau parţial funcţia genitală a femeii, cu un prognostic vital şi funcţional îndepărtat cât mai bun (336).

Tratamentul chirurgical al fibromului uterin ţine seama de o serie de factori: vârsta, dimensiunea fibromului, tabloul clinic, evoluţia şi eventualele complicaţii ale acestuia. Prin prisma acestor factori, indicaţiile tratamentului chirurgical, după P. Sârbu, sunt:

– fibroamele care nu au beneficiat de tratament medicamentos;

– fibroamele voluminoase;

– fibroamele care determină stări de urgenţă (hemoragii masive, torsiune, necrobioză);

– fibroame complicate (dureroase, cu tulburări uterine, tulburări venoase, avorturi repetate);

– fibroame asociate cu alte stări patologice (endometrioză, chist de ovar, cancer de corp uterin), cu atât mai mult cu cât chiar incertitudinea diagnosticului poate fi o indicaţie cu condiţia de a exclude o sarcină.

Tehnica adoptată, tipul intervenţiei, depinde de vârsta bolnavei. Astfel: la femeile tinere între 35–45 de ani, se va recurge la intervenţii chirurgicale conservatoare, care au avantajul că păstrează funcţia menstruală şi chiar de gestaţie a uterului,

Scanned with OKEN Scanner

respectă endometrul – organ de recepţie hormonală şi nu modifică statica organelor pelviene.

– între 45–50 de ani; în caz de intervenţie chirurgicală, se va proceda la histerectomie totală, uneori cu anexectomie bilaterală, conservarea gonadelor nefiind foarte importantă, mai ales dacă intraoperator se constată o patogenie asociată;

– peste 50 de ani, abstinenţa, eventual tratamentul simptomatic, constituie regula, iar la apariţia unei complicaţii se recomandă histerectomie totală, cu anexectomie bilaterală.

Intervenţiile chirurgicale, multiple, se pot efectua fie pe cale vaginală, ca în cazul polipilor fibroşi sau acuşaţi prin col, fie cel mai frecvent pe cale abdominală.

Abordarea abdominală se face prin laparotomie mediană subombilicală sau prin laparotomie transversală suprapubiană Pfannenstiel sau Pfannenstiel-Aburel.

Metodele chirurgicale pot fi:

a. paliative;

b. conservatoare;

c. radicale.

1. Metodele paliative sunt indicate în sângerările mari, rezolvând temporar problema hemoragiei (chiuretaj uterin, tamponament vaginal, columnizare). Dintre acestea, chiuretajul uterin are avantajul de a fi în acelaşi timp şi hemostatic şi biopsic, eliminând o suspiciune de adenocarcinom de corp uterin.

Embolizarea arterelor uterine, introdusă în practica medicală în anul 1998 de către Jacques Ravina, reprezintă o metodă complementară în tratamentul fibromului uterin, mai ales când se urmăreşte folosirea unei *metode chirurgicale conservatoare*. Procedeul constă în poziţionarea unui cateter angiografic la nivelul arterei uterine din care se alimentează fibromul, urmată de embolizarea acesteia cu particule fine (500 microni) de PVA (poli-vinil-alcool) sau Gelaspon/Tachocomb. În felul acesta, se realizează obliterarea vaselor intratumorale, celelalte structuri nefiind afectate. Acest procedeu permite ulterior o intervenţie chirurgicală conservatoare cu sângerare minimă chiar şi în cazul unor fibroame foarte mari, care ar fi impus histerectomie. În cazurile în care intervenţia chirurgicală este contraindicată sau refuzată de pacientă, embolizarea arterelor uterine reprezintă o metodă eficientă de terapie a fibroamelor uterine, cu rezultate foarte bune semnalate de literatura de specialitate (333).

2. Metodele conservatoare

1. *Miomectomia.* Miomectomia reprezintă tipul de intervenţie chirurgicală conservatoare din chirurgia ginecologică, uterul rămânând intact, păstrându-şi toate funcţiile (263). Intervenţia se poate efectua şi prin chirurgie endoscopică, ce reduce mult timpul de spitalizare.

Operaţia constă din enucleerea nodulilor fibromatoşi prin decapsulare, după incizia unui fibrom pediculant subseros.

Este tipul de intervenţie indicat în special la femeile tinere, contraindicaţiile miomectomiei derivând numai din leziunile patologice asociate (ale colului, anexelor). Riscul recidivelor nu este însă de neglijat. Mioamele submucoase se operează preferenţial pe cale histeroscopică, iar celiochirurgia este indicată pentru tratamentul mioamelor subseroase sau interstiţiale.

Scanned with OKEN Scanner

2. *Miometrectomia.* Miometrectomia sagitală Aburel este de asemenea un procedeu de chirurgie funcţională, fiind indicată la femeile tinere în cazurile de fibromatoză uterină difuză, în care miomectomia nu poate fi realizată.

Contraindicaţiile sunt legate de vârstă (nu se practică peste 40–42 ani), de prezenţa unei eventuale sarcini, de o infecţie utero-anexială, de leziunile suspecte de malignizare de la nivelul colului, endometrului şi a anexelor.

Intervenţia constă în extirparea nodulilor şi a unei părţi din musculatură, croindu-se o felie sagitală anterioară, seromiometrială, începând de pe faţa anterioară a istmului până la fundul uterin şi de aici spre faţa posterioară a istmului.

Prin această intervenţie se reuşeşte conservarea unei părţi importante din miometru şi a endometrului, rezultatele fiind foarte bune, aparatul genital rămânând intact sub raport anatomic şi funcţional (373).

Operaţia fiind foarte sângerândă, necesită obligatoriu drenajul fundului de sac Douglas, cu un tub subţire care se va lăsa pe loc 24–28 ore.

3. *Histerectomiile parţiale.* Histerectomiile parţiale fac parte dintre procedeele chirurgicale conservatoare. Ele conservă parţial uterul, vascularizaţia şi funcţionalitatea genitală (hormonală, menstruală, sexuală, statica pelvină), dar nu conservă şi funcţia gestativă, existând procedee chirurgicale numeroase. După nivelul la care se practică, histerectomia poate fi:

– fundică;
– supraistmică;
– subtotală.

De subliniat faptul că orice histerectomie parţială asociată cu anexectomia bilaterală devine implicit intervenţie radicală.

Histerectomia fundică

Constă în extirparea nodulilor finbromatoşi cu localizare fundică, existând două variante:

– Histerectomia subtuboligamentară a fundului uterului sau histerectomia fundică Beuttner, care permite extirparea în bloc a unei anexe a fundului uterului şi a trompei bolnave.

– Histerectomia supratuboligamentară a fundului uterului Sweifel, care constă în extirparea fundului uterului deasupra inserţiei ligamentelor rotunde.

– Histerectomia supraistmică, înaltă, cu conservarea anexelor, mai este denumită şi histerectomie „intermediară" deoarece din punct de vedere tehnic, se situează între histerectomia subtotală şi histerectomia fundică (373).

Dintre numeroasele procedee de histerectomie supraistmică prezentăm mai pe larg *histerectomia supraistmică* cu reconstituirea cavităţii uterine (procedeul prof. dr. Traian Rebedea).

Situaţi în imposibilitatea efectuării unei miometrectomii şi evitarea unei histerectomii totale sau chiar subtotale, noi am găsit într-o serie de circumstanţe (polifibromatoză uterină cu noduli care disecă fie trompele, fie pediculii anexiali sau ligamentele rotunde, ceea ce nu permite conservarea bordurilor uterine) soluţia unei intervenţii chirurgicale care să conserve totuşi funcţiile menstruale, de statică pelvină şi sexuală.

Procedeul indicat în polifibromatoza uterină este contraindicat în:

– infecţie anexială şi piometrie;

– leziuni suspecte de malignizare la nivelul colului, endometrului şi miometrului;
– fibrom cu localizare istmică sau cervicală.

Condiţii de efectuare

– col, istm, ovare şi trompe sănătoase;
– vârsta femeii, condiţionată de echilibrul funcţional până în ajunul intervenţiei, chiar şi la vârsta de 50 de ani.

Preoperator, trebuie efectuate în mod obligatoriu, pe lângă investigaţiile uzuale, o serie de explorări care să excludă orice fel de patologie asociată polifibromatozei uterine:

– citodiagnosticul Babeş-Papanicolaou;
– colposcopia;
– chiuretajul biopsic fracţionat endometrial şi endocervical pentru examenul histopatologic.

Tehnica

1. Laparotomia estetică Pfannenstiel-Aburel cu explorarea macroscopică a uterului şi anexelor, verificându-se volumul acestora şi explorarea tumorilor, sediul şi numărul lor, consistenţa.

2. Dezinserţia ligamentelor rotunde şi a anexelor, cu eliberarea bordurilor uterine, succesiv în dreapta, respectiv în stânga, până în apropierea istmului. Prin ligatura pe borduri, la acest nivel, cu fire de catgut în X, se interceptează vascularizaţia uterină. Se delimitează apoi zona de excizie supraistmică prin incizie circulară, pornindu-se de pe peretele anterior al uterului. Incizia poate trece peste nodulii fibromatoşi inseraţi la acest nivel. Odată trasă linia de delimitare care are în vedere calcularea conservării în cantitate suficientă a miometrului, pentru acoperirea marii cavităţi se procedează la histerectomia mediană anterioară, pentru a se pune în evidenţă o cavitate uterină. Se controlează starea endometrului, verificat de altfel histopatologic, anterior intervenţiei.

3. În funcţie de patologia descoperită cu această ocazie se procedează la confecţionarea cu grijă a unui lambou miometrial, purtător de endometru de pe peretele posterior al cavităţii. Lamboul va fi cât mai mare posibil şi va avea ca tutore o lamă de miometru de cca 5 mm grosime. Extirparea porţiunii supraistmice a uterului se va face cu precauţie, spre a nu fi lezată baza de implantare a lamboului confecţionat, care îi asigură vascularizaţia.

4. Se completează excizia ţesutului fibromatos la nivelul bontului, prin miometrectomie circulară.

5. Se reconstituie noua cavitate uterină cu lamboul endometrial posterior conservat, prin fixarea extremităţii sale libere în peretele anterior prin trei fire separate de catgut miometrial. Lamboul se poate prepara şi din peretele anterior al cavităţii, respectându-se aceeaşi tenhnică.

6. Tranşele uterine se suturează cu fire separate de catgut în X, cât mai perfect, în scopul închiderii spaţiilor libere.

7. Bontul uterin se ancorează la ligamentele rotunde. Se va peritoniza cu peritoneul vezical.

8. Închiderea peretelui abdominal în straturi anatomice şi drenaj.

Prognosticul imediat, vital, şi prognosticul îndepărtat morfofuncţional sunt bune în toate cazurile operate, la controalele periodice efectuate, remarcându-se:

Scanned with OKEN Scanner

– conservarea menstruaţiei ca ritmicitate, dar ca durată şi flux, mult mai redusă;
– absenţa dismenoreei şi a altor nevralgii pelviene, corectarea staticii pelviene deficitare, preoperator (336).

Histerectomia subtotală

În histerectomia subtotală, corpul uterului se extirpă în întregime. În cele mai multe cazuri, anexele fiind sănătoase, se păstrează deoarece mucoasa trompelor influenţează pozitiv activitatea funcţională a ovarelor, printr-un mecanism de sinergie funcţională asemănător cu cel dintre endometru şi ovar. Dacă o dată cu corpul uterin se extirpă şi anexele, operaţia este într-adevăr mutilantă (373).

Intervenţia nu se va practica la femeile tinere, în plină activitate sexuală. Conservând colul şi parametrele, nu se va efectua nici la femeile mai în vârstă, cu risc crescut de cancerizare ulterioară (cancer pe bont restant), fiind preferată, cu excepţia unor contraindicaţii generale, histerectomia totală. Atât histerectomia subtotală, cât şi cea totală se pot efectua şi prin celiochirurgie, riscurile acesteia nefiind însă de neglijat: complicaţii imediate, redutabile (peritonita chimică) sau tardive (aderenţe pelvine), eliminate dacă echipa chirurgicală este bine antrenată.

În ultimul timp, în arsenalul terapeutic al fibromului uterin a intrat şi chirurgia robotică, histerectomia (ca şi alte intervenţii) putând fi efectuată şi prin această modalitate: histerectomia asistată robotic.

Introducerea videolaparoscopiei şi roboticii medicale reprezintă o îmbunătăţire faţă de laparoscopia convenţională, oferind, pe lângă beneficiile unei proceduri minim invazive, şi alte avantaje. Sistemele chirurgicale telerobotice asociază la laparoscopie un sistem de vizualizare 3D stereo de înaltă rezoluţie, instrumente specifice cu articulare intraabdominală şi filtrarea vibraţiilor, a tremorului fiziologic. Toate acestea conferă chirurgului o vizualizare, dexteritate şi precizie superioare, precum şi confort ergonomic (302).

Intervenţiile radicale, mutilante

Histerectomia totală constă în extirparea în totalitate a uterului – atât a corpului uterin, cât şi a colului, cu sau fără conservarea anexelor, în funcţie de vârsta femeii (de obicei peste 45 de ani) şi patologia anexială asociată.

Dată fiind incidenţa crescută a patologiei cervicale, cât şi riscul degenerescenţei neoplazice, indicaţiile s-au extins şi sub vârsta de 45 de ani, o serie de şcoli preferând histerectomia totală, datorită gradului mare de securitate prognostică, oricărei alte intervenţii pe uterele fibromatoase la femeia trecută de 40 de ani.

Histerectomia totală se poate practica atât pe cale abdominală, cât şi pe cale vaginală. În fibromul uterin este de preferat însă calea abdominală, care prezintă avantajul că poate controla atât natura, cât şi întinderea leziunii (336).

Dintre procedeele de histerectomie totală, în procedeul Wiart, după pensarea, secţionarea şi ligaturarea ligamentelor rotunde, pediculilor anexiali şi arterelor uterine pe borduri până când se ajunge la marginile colului, se decolează apoi colul şi vaginul de pe vezică, atât anterior cât şi posterior.

Urmează pensarea, secţionarea şi ligaturarea ligamentelor utero-sacrate juxta-cervical şi decolarea peritoneului posterior, cu îndepărtarea rectului şi ureterelor

Scanned with OKEN Scanner

din zona intervenţiei. În continuare se pensează, se ligaturează ligamentul cardinal cu interceptarea arterei cervico-vaginale.

În procedeul intracapsular Aldridge, preferat de noi pentru profilaxia prolapsului de bont vaginal – păstrând capsula, nu se secţionează ligamentele utero-sacrate, ci fascia pericervico-vaginală la nivelul inferior al istmului, iniţial posterior deasupra inserţiei acestor ligamente, respectiv anterior.

Se pătrunde apoi, cu foarfecele curb, disecându-se fascia în jos până la nivelul vaginului, decolându-se colul „intracapsular", iar vasele cervicale se pensează, se secţionează şi se ligaturează în interiorul capsulei. În ambele procedee se secţionează şi se închide vaginul cu fire separate de catgut, ligamentele rotunde fixându-se la bontul vaginal, după care se peritonizează. În procedeul Aldrige, însă, capsula se închide peste bontul vaginal.

Prognostic

Astăzi, atât incidenţa scăzută a complicaţiilor fibroamelor uterine, altădată de temut, cât şi posibilităţile terapeutice moderne, au ameliorat prognosticul vital. Cu excepţia degenerescenţei maligne, care poate surveni chiar în menopauză, celelalte situaţii au în general un prognostic favorabil.

Prognosticul funcţional al fibromului uterin interferă cu principiile chirurgiei conservatoare, el fiind de cele mai multe ori bun, când condiţiile locale şi procedeul utilizat conferă funcţia menstrual-hormonală, funcţia de gestaţie, funcţia sexuală, statică pelvină şi echilibrul psiho-nervos (336).

Scanned with OKEN Scanner

II. Endometrioza

„Viaţa ovarelor condiţionează endometrioza"
Brocq

Definiţie, clasificare. Endometrioza este definită ca prezenţa unui ţesut identic cu endometrul, atât morfologic, cât şi funcţional, în afara sediului normal al acestuia.

Cunoscută sub diferite denumiri (adenometrită, heterotipie endometrială, endometriom etc.), astăzi părăsite în favoarea celei de endometrioză, afecţiunea se împarte în:

– *endometrioză internă* sau *adenomioză*, în care leziunea îşi are sediul în interiorul miometrului şi în porţiunea interstiţială a trompei;

– *endometrioza externă propriu-zisă* sau *adevărată* cu sediul în afara uterului, care poate fi:

– intraepitelială, cu localizare genitală (trompe, ovar, ligamente largi, ligamente uterosacrate) şi cu localizare extragenitală (rect, vezica urinară, ansele ileale, jejunale, cec, apendice, colon, epiploon etc.);

– extraperitoneală, cu localizare genitală (colul uterin, vagin, sept rectovaginal, vulvă, peritoneu, ţesut conjunctiv pelvisubperitoneal, cicatrice perineale) şi cu localizare extragenitală (regiunea inghino-cervicală, ganglioni limfatici regionali şi juxtaregionali, ombilic, perete abdominal, membre, plămân, pleură etc.).

Etiologie. *Frecvenţa* endometriozei este variabilă, în medie fiind prezentă la 10% (Polloson 10%; Varangot 9%) dintre femeile în perioada de activitate genitală.

În realitate frecvenţa este mai mare, endometrioza externă intraperitoneală fiind constatată într-o proporţie de 15% prin celioscopie, iar endometrioza internă (adenomioza) fiind prezentă în 15–20% din piesele de histerectomie (212).

Factorii incriminaţi în etiologia endometriozei sunt:

– *vârsta*: afecţiunea apare în perioada de activitate sexuală între 30–50 de ani, legată de tendinţa de infiltrare şi proliferare a endometrului. Raportat la forma clinică, după Varangot, endometrioza externă este mai frecventă între 30–40 de ani, iar adenomioza între 40–50 de ani. Constatarea unei endometrioze active după menopauză trebuie să facă obiectul investigării unei tumori secretante de ovar (tecom) sau, pur şi simplu, a unui tratament estrogenic al menopauzei;

Scanned with OKEN Scanner

– *terenul hormonal* – terenul hormonal al endometriozei nu poate fi definit cu precizie. Faptul că focarele ectopice de endometru se atrofiază şi dispar concomitent suprimării funcţiei hormonale ovariene pledează pentru rolul hiperestrogenemiei în etiologia endometriozei. Totuşi, rolul hiperestrogenemiei nu poate fi considerat ca determinant în endometrioză, ci favorizant, unele femei cu hiperfoliculinemie nefăcând boala (336).

Legat de terenul hormonal trebuie subliniată legătura absolută a afecţiunii cu sexul, apărând doar la femei, fapt unic în patologia umană, ca şi la femelele primatelor (422);

– *antecedentele obstetricale* – operaţia cezariană poate favoriza apariţia unei endometrioze, dacă endometrul se invaginează ca urmare a suturii acestuia la cicatricea operatorie, iar sarcina ca atare poate influenţa afecţiunea, în timpul gestaţiei tumora crescând în volum;

– *antecedentele ginecologice* – revizuirea cavităţii uterine, chiuretajele, insuflaţiile tubare, diferite intervenţii chirurgicale, traumatisme ale endometrului pot favoriza, de asemenea, apariţia unei endometrioze;

– *sterilitatea* este frecvent asociată cu endometrioza, 30–50% din femeile cu endometrioză prezentând şi o sterilitate. Mecanismele sterilităţii asociate la o endometrioză sunt multiple:

- jenarea captării ovulului de către pavilionul tubar;
- perturbarea motricităţii tubare;
- stenozarea joncţiunii utero-tubare;
- tulburări de ovulaţie: 17% din femeile cu endometrioză nu au ovulaţie, la nivelul ovarului producându-se fie o distrofie ovariană macropolichistică (18% din cazuri), fie o luteinizare a foliculului nerupt. Sterilitatea apare deci mai mult ca o consecinţă a endometriozei şi nu ca factor favorizant;

– *factorii genetici* ar putea fi implicaţi, de asemenea, în etiologia endometriozei, ceea ce ar putea explica apariţia afecţiunii la mai mulţi membri ai aceleiaşi familii.

Rolul factorilor genetici este susţinut de mai multe argumente:

a. agregare familială, aşa cum arată studiile epidemiologice;

b. incidenţa crescută şi severitatea endometriozei la rudele de gradul I a celor cu endometrioză dovedită;

c. o concordanţă crescută a endometriozei la gemeni.

În ultimele patru decenii, cercetările de citogenetică moleculară au identificat numeroase alterări cromozomiale şi a câtorva gene tumorale supresoare (5q, 6q, 9q, 11q, 22q). Factorii genetici influenţează susceptibilitatea individuală şi sunt, de asemenea, implicaţi în transformarea celulelor intermediare benigne. Este foarte probabil ca endometrioza să fie o boală poligenic multifactorială cauzată de interacţiunea genelor şi a mediului.

Legat de rolul mediului, de rolul poluanţilor ambientali, în condiţii de experiment, la animale s-a demonstrat că dioxina determină endometrioză prin interferarea acţiunii progesteronului de a suprima, de a supresa expresia matricei metaloproteinaza (MMP), lucru neconfirmat însă şi la om.

Patogenie. Dintre numeroasele ipoteze propuse pentru explicarea originii şi dezvoltării endometriozei, îşi păstrează valabilitatea doar două teorii.

Scanned with OKEN Scanner

1. *Teoria metaplaziei epiteliului celomic* susţine că endometrioza ar proveni prin metaplazia endoteliului peritoneal, derivat, ca şi organele genitale, din epiteliul celomic.

Cauza acestei metaplazii ar fi hiperestrogenemia în prezenţa căreia elementele mezenchimale acoperite sau nu de strat epitelial s-ar transforma în endometru sau inflamaţie.

După Mayer, sub influenţa fenomenelor inflamatorii, celulele embrionare celomice s-ar transforma în endometru, dar acestei ipoteze i se reproşează faptul că reacţiile inflamatorii par mai mult efectul decât cauza endometriozei.

Această teorie explică endometrioza ovariană, tubară şi a septului recto-vaginal, dar nu poate explica alte localizări.

2. *Teoria originii endometriale*, este susţinută prin două ipoteze:

a. teoria grefelor endometriale pe cale tubară prin reflux tubar susţinută de Samson: fragmentele de endometru conţinute în sângele menstrual sunt refluate prin pavilionul tubar în cavitatea peritoneală, unde se grefează;

b. teoria metaplaziei vasculare susţinută de Samson şi Halban explică celelalte localizări ale endometriozei: proliferarea ajunsă în interstiţiile miometrului poate pătrunde în vase limfatice şi sangvine, provocând adevărate embolii endometriale în orice ţesut sau organ din corp.

Teoria originii endometriale se bazează pe particularităţile specifice ale endometrului femeilor cu endometrioză:

a. producţie locală crescută de estrogeni, rezultând din stimularea factorilor de creştere datorată prezenţei aromatazei P450 stimulată de prostaglandina E2, cu o exprimare crescută a ciclooxigenazei în epiteliul glandular;

b. rezistenţa endometrului la citotoxicitatea limfocitelor T şi expresia anormală a antigenelor de histocompatibilitate HLA-DR şi HLA-BC;

c. activitate biologică ce se caracterizează printr-o producţie crescută de IL1B şi IL6, TNFα, indicând un patern de secreţie al citokinelor modificat, cu o bioactivitate şi angiogeneză crescute;

d. rata de supravieţuire crescută a celulelor endometriale, cu apoptoza spontană semnificativ scăzută; nerespectarea fazelor ciclului celular şi exprimarea crescută a cyclinkinase inhibitorului p27Kip1;

e. invazivitate crescută (cu creşterea exprimării MMR metalproteinaza şi scăderea exprimării TIMP-3) printr-oactivitate proteolitică crescută.

Se speră că înţelegerea modificărilor funcţionale endometriale poate duce în viitor la prevenirea implantării ectopice endometriale.

Pornind de la constatarea refluxului tubar în timpul menstruaţiei la 90% din femei, unii autori susţin recent teoria imunitară după care dezvoltarea grefei va fi dată de un deficit imunitar (111). Deficienţa funcţională a macrofagelor peritoneale (tradusă prin citotoxicitate scăzută şi activitate defectuoasă a celulelor NK) ar conduce la scăderea puterii de apărare a peritoneului faţă de celulele endometriale.

Un important concept general este acela că endometrioza ar reprezenta un proces inflamator local pelvin cu alterarea răspunsului imun celular în mediul peritoneal. Sistemul imun de la nivelul cavităţii peritoneale este reprezentat de o reţea complexă, incluzând diferite tipuri celulare şi produşii lor de secreţie (citokine), ce pot interacţiona autocrin sau paracrin şi uneori endocrin.

Scanned with OKEN Scanner

Citokinele reprezintă molecule polipeptidice sau glicoproteice secretate în compartimentul extracelular, în principal de către leucocite. Constituie mediatori importanţi implicaţi în hematopoieză, imunitate, afecţiuni infecţioase, geneză tumorală, homeostazie, reparaţii tisulare, precum şi în dezvoltarea şi creşterea celulară.

Procesele întâlnite în endometrioză, răspunsul inflamator, repararea tisulară şi neovascularizaţia sunt dependente de macrofagele existente în fluidul peritoneal şi de produşii lor de secreţie/citokine. Din acest motiv, aceste celule pot avea un rol major în reglarea unor procese ca proliferare celulară, activare, motilitate, adeziune, chemotaxie şi morfogeneză. Citokine descrise ca fiind implicate în patogeneză sunt: IL – 1, 2, 6, 10, TNF α (factor de necroză tumorală), IFN γ (interferon), celule T.

Rolul citokinelor peritoneale şi a factorilor de creştere în fiziopatologia endometriozei a fost intens studiat în ultimul deceniu. Principalele mecanisme patogenice importante, mediate de citokine şi factori de creştere sunt reprezentate de: implantarea şi proliferarea celulelor endometriale,,remodelarea ţesutului endometrial, angiogeneza şi neovascularizaţia. Factorii imunologici sunt probabil responsabili pentru proliferarea şi implantarea celulelor endometriale. Mai mult decât atât, citokinele induc remodelarea tisulară, prin intermediul metaloproteinazelor. Stimularea angiogenezei endometrului ectopic şi neovascularizaţia reprezintă probabil cele mai importante efecte ale acestor citokine în patogeneză (Cristina Cepu şi colab., 2009).

Pentru implantaţie şi creştere, celulele endometriale trebuie să stabilească cu celulele existente la nivel peritoneal, interacţiuni de tip celulă-celulă, celulă-matrix extracelular. Din acest motiv, moleculele de adeziune sunt de o importanţă majoră, iar adeziunea celulară în sine va stimula mai departe expresia citokinelor. ICAM-1 (CD 54), una dintre cele mai importante molecule de adeziune intercelulară, este supraexprimată în constituenţii endometriali umani. Forma sa membranară mICAM-1 prezintă un rol crucial pentru interacţiunea cu sistemul imun şi funcţiile sale sunt mediate prin legarea la LFA-1 a celulelor limfoide. Mai recent, a fost identificată o altă formă a acestei molecule de adeziune, sICAM-1, existentă în ser, dar exprimată şi pe diferite tipuri de celule. Legarea sICAM-1 la receptorul LFA-1 poate preveni interacţiunea limfocitelor cu mICAM-1, prevenind astfel liza celulară. În endometrioză există nivele serice şi peritoneale mărite ale sICAM-1. S-a sugerat faptul că producţia în exces de sICAM-1 la nivelul celulelor endometriale poate reprezenta unul din mecanismele prin care celulele refluate în cavitatea peritoneală scapă proceselor imunologice de apărare de la nivel peritoneal şi se implantează în situsuri ectopice.

De asemenea, studiile existente în literatura de specialitate sugerează faptul că o serie de citokine proinflamatorii, ca IL-1, TNF-α şi IFN-γ pot induce activarea celulelor şi creşterea expresiei ICAM-1 pe suprafaţa mai multor celule, inclusiv cele vasculare endometriale.

În patogeneza endometriozei, angiogeneza joacă un rol deosebit de important. În prezent, se cunosc factori angiogenetici multipli cu aport crescut în patogeneză: IL-1, IL-6, IL-8, EGF (epidermul growth factor), FGF-1, 2, 4, 7 (fibroblast growth factor), IGF-1, II (insulin-like growth factor), PDGF-A, B (platelet-derived growth factor), PD-ECGF (platelet-derived endothelial cell growth factors), TNF-α, TGF-β (transforming growth factor), TNF-α, VEGF-A, -B, -C, -D, -E şi PIGF (placental growth factor).

Scanned with OKEN Scanner

Dintre toate cele enumerate mai sus, se pare că familia VEGF este cea mai importantă. VEGF, cunoscut şi sub denumirea de factor de permeabilitate vasculară, este o glicoproteină cu posibilă activitate angiogenică, mitogenică specifică a celulelor endoteliale şi de permeabilitate vasculară.

Concentraţiile peritoneale ale VEGF sunt corelate semnificativ cu studiul endometriozei. Celulele endometriale activează macrofagele peritoneale, cu sinteză şi secreţie ulterioară de VEGF. În endometrioză, secreţia de VEGF este mai mare în epiteliul glandular eutopic în timpul fazei secretorii tardive, sugerând o posibilă tendinţă spre implantare a acestor celule.

Mai multe citokine ca IL-8, TGF-β1 şi TNF- α promovează creşterea celulelor endometriozice. Astfel, IL-8 poate juca un rol în creşterea şi menţinerea ţesutului endometrial ectopic, nu numai prin chemoatracţia şi stimularea leucocitelor, dar şi prin influenţarea directă a proliferării celulelor endometriozice. Tratamentul celulelor cu anticopi anti IL-8 inhibă parţial adeziunea celulară. Astfel că IL-8 stimulează adeziunea implantelor endometriozice. În plus, aderenţa celulelor endometriale va induce mai departe expresia IL-8 printr-un mecanism integrin-dependent.

TGF-β1 poate inhiba activitatea celulelor NK, cu inducerea angiogenezei şi proliferării celulelor endometriale stromale. În plus, poate avea un important rol în menţinerea şi propagarea afecţiunii.

TNF-α poate creşte expresia IL-8 în ţesuturile endometriozice. TNF-α nu reprezintă numai un factor de iniţiere a adeziunii celulelor endometriale la peritoneu, dar contribuie în plus şi la dezvoltarea şi progresiunea endometriozei. S-a sugerat faptul că TNF-α şi VEGF stimulează creşterea celulelor endometriale şi activitatea angiogenică în endometrioză.

*

IL-6, împreună cu IL-8 şi TNF-α, sunt crescute la nivel peritoneal în endometrioză. IL-6 este o citokină produsă de o mare varietate de celule şi mediază numeroase procese fiziologice şi patologice. Poate avea importante funcţii în fiziologia reproducerii, incluzând reglarea producţiei ovariene steroidale, foliculogeneza şi evenimentele incipiente ale implantării. Mai mult decât atât, se pare că IL- 6 reprezintă un stimulator important al aromatazei în celulele adipoase stromale (Cristina Cepu şi colab., 2009).

Anatomie patologică. După Brocq, în formele tipice, endometrioza este „un uter în miniatură".

Macroscopic se prezintă ca o masă neîncapsulată, cu limite neprecise, de culoare albastră sau brun-ciocolatie, alteori luând forma unor inflamaţii difuze, neregulate, care se întind mai ales în suprafaţă.

Microscopic, endometrioza reproduce aspectul mucoasei uterine, cu mici diferenţe. De obicei, se întâlneşte un epiteliu de tip proliferativ persistent, uneori chiar cu aspectul hipertrofiei glandulo-chistice (422).

Diagnostic

Diagnostic clinic. Diferitele localizări ale bolii au un mare polimorfism semiologic, dar caracterul clinic principal este ciclicitatea fenomenelor impuse fragmentului

endometrial ectopic de funcţia ovariană. Semnele secundare, nuanţările manifestărilor depind de locul implantărilor şi sunt de obicei ritmate de menstruaţie. Formele clinice pot fi atât asimptomatice (frecvent tăcute, fiind descoperite printr-o histerosalpingografie sau o celioscopie, de fapt forme de debut ale endometriozei) şi forme simptomatice, în care tabloul clinic este în funcţie de localizarea afecţiunii.

De o manieră artificială se pot distinge trei mari tablouri clinice care pot fi asociate:

– adenomioza (endometrioza internă) al cărei diagnostic este afirmat de histerografie;

– endometrioza pelviană (endometrioza externă intraperitoneală) în care celioscopia poate vizualiza leziunile;

– endometrioza organelor genitale externe, accesibilă cu uşurinţă unui examen clinic (33).

- **Adenomioza**

Adenomioza se întâlneşte de obicei la femeile după 35 de ani, având una sau mai multe sarcini în antecedente şi care au suferit una sau mai multe reviziuni uterine şi chiuretaje.

Simptomele funcţionale în endometrioza internă sunt:

– algiile pelviene ritmate de menstruaţie;

– menometroragiile.

Algiile pelviene sunt de două tipuri:

– algomenoreea tardivă, debutând în a 3-a – a 4-a zi a menstruaţiei şi care continuă şi după oprirea acesteia (algomenoreea secundară);

– dureri pelvine intermitente, neregulate.

Algomenoreea tardivă şi secundară este tipică pentru o adenomioză.

Menometroragiile nu au nimic caracteristic, tipic pentru o endometrioză: menstruaţiile sunt lungi şi abundente, metroragiile sunt neregulate şi rezistenţa la terapeutica obişnuită evocă, de fapt, leziuni asociate: fibrom uterin sau hiperplazia glandulo-chistică a endometrului.

Examenul obiectiv. La examenul clinic, uterul poate fi mărit de volum în totalitate sau se constată o hipertrofie nodulară localizată la fundul acestuia sau la ovare. Un semn de mare valoare este semnul descris de Halban: dimensiuni maxime ale uterului în ajunul menstruaţiei şi diminuarea în volum a acestuia după menstruaţie.

- **Endometrioza pelviană**

Endometrioza pelviană interesează femeile tinere, între 25–30 de ani, care se prezintă la consultaţie pentru algii pelviene sau sterilitate. Durerile sunt fie permanente, fie intermitente, având caracterul unei dismenorei secundare. Uneori bolnava prezintă şi o dispareunie sau sterilitate.

Examenul clinic. Tabloul clinic este mai bogat ca în adenomioză şi evidenţiază:

– o retroversie uterină fixă şi dureroasă;

– nuclei duri, infiltrând fundul de sac Douglas sau ligamentele utero-sacrate;

– o tumoră ovariană de talie variabilă sau anexe sensibile;

– retracţia unuia din parametre.

În absenţa antecedentelor infecţioase, diagnosticul cel mai probabil este de endometrioză (212).

Scanned with OKEN Scanner

- **Endometrioza organelor genitale externe**

Rareori izolată, este uşor accesibilă la un examen cu valvele.

Endometrioza colului se întâlneşte la femei peste vârsta de 40 de ani multipare, cu antecedente de rupturi la naştere, cu biopsii de col, de electrocauterizare şi de conizaţie.

Se prezintă sub forma unor noduli mici, violacei, sângerând la contact şi nu trebuie confundată cu chistele Naboth.

Endometrioza vaginală este situată atât pe peretele lateral al vaginului, sediul rupturilor la naştere, cât şi pe peretele posterior. Nodulii, violacei, sunt cauză de sângerare şi dispareunie profundă.

Endometrioza vulvei şi a perineului se traduce prin prezenţa unor noduli dureroşi în timpul menstruaţiei pe cicatricea unei epiziotomii sau a unei rupturi obstetricale a perineului.

Aceşti noduli de endometrioză, vizibili la examenul clinic, pot fi biopsiaţi pentru examenul histopatologic.

- **Alte forme clinice**

Endometrioza spaţiului recto-vaginal, relativ rară (3–4%), este însă cea mai gravă localizare a bolii, prin tendinţa de infiltrare a fundului de sac Douglas, a peritoneului pelvin şi de a comprima ureterele, determinând hidronefroza.

Clinic, se însoţeşte de dismenoree, dispareunie, dureri lombo-abdominale iradiate perineal şi spre coapse, rectalgii, tenesme rectale.

Endometrioza spaţiului vezico-uterin clinic se manifestă rar prin cistalgie ciclică ritmată de menstruaţie, uneori asociată cu hematurie. Cistoscopia decelează prezenţa de noduli albăstrui pe peretele posterior al vezicii mai evidenţi în timpul menstruaţiei.

Endometrioza peritoneului pelvian şi a ligamentelor – localizată la nivelul ligamentelor rotunde sau largi, rară (2%), poate da dureri inexplicabile clinic şi se prezintă ca mici noduli care se pot palpa la tactul vaginal.

Endometrioza cicatricelor operatorii apare la un interval îndelungat de timp (5–20 de ani) după intervenţii chirurgicale în sfera extragenitală, dar mai ales genitală (miomectomii, operaţii cezariene).

Endometrioza sigmoidiană, rectală, apendiculară, ileală, cu simptomatologie în sfera genitală ritmată de menstruaţie, are o incidenţă medie de 3%.

Alte forme rare: inghino-crurală, ombilicală, a ganglionilor limfatici pelvieni, pleuro-pulmonară (hemoptizii în timpul menstruaţiei) etc.

În sfârşit, formele asimptomatice oculte ale endometriozei (în particular endometrioza microscopică în forme de debut ale afecţiunii), frecvente, pun probleme dificile de diagnostic şi tratament. Endometrioza minimă (stadiul I al clasificării Societăţii Americane de Fertilitate, 1985) este frecventă în infertilitate. Diagnosticul endometriozei minime impune un examen minuţios al pelvisului, în particular al tuturor zonelor care constituie sediul preferenţial al acestora. Trebuie recunoscute semnele indirecte: congestia peritoneală, prezenţa de aderenţe hemoragice, a unei colecţii lichidiene peritoneale hematice, celioscopia având un aport esenţial în diagnosticul formelor oculte ale endometriozei.

Scanned with OKEN Scanner

Explorări paraclinice

Dintre explorările paraclinice care permit diagnosticul de endometrioză, sunt esenţiale două investigaţii:

– histerografia, în special pentru diagnosticul adenomiozei;

– celioscopia, mai ales pentru diagnosticul endometriozei pelvine.

• *Histerografia* permite diagnosticul de adenomioză prin evidenţierea unor semne directe, patognomonice, imaginea de diverticuli endometriali care au aspectul unor digitaţii perpendiculare pe cavitatea uterină.

Când diverticulii sunt excluşi, se observă semne indirecte:

– dilataţia localizată a unui corn uterin;

– dilatarea întregii cavităţi uterine, dar fără imagini de sac embrionar.

În endometrioza pelviană sau endometrioza externă intraperitoneală, se descriu, de asemenea, semne directe şi semne indirecte la histerosalpingografie.

Semnele directe se observă la nivelul trompelor: imagini de diverticuli multipli cu sediul în porţiunea interstiţială a trompei şi mai rar în cea istmică sau ampulară. Imaginile de dilataţie localizată dau un aspect moniliform al trompei, pretând la confuzia cu o tuberculoză genitală.

Semnele indirecte traduc, de fapt, o anomalie de poziţie a uterului, care este mai mult sau mai puţin fixat de leziunile de scleroză care însoţesc endometrioza:

– imaginile în umbrelă, în parasol, pe clişeele de profil, care traduc o retroversie uterină fixată, nereductibilă prin tracţiunea pe col;

– imagini „în baionetă" pe clişeele de faţă, traducând deformarea regiunii cervico-istmice de către nodulii de endometrioză. Colul şi corpul uterin nu sunt pe aceeaşi axă, realizând această imagine frântă, în baionetă;

– absenţa infectării cu substanţe de contrast, prin obliterarea istmică, imagine mai puţin tipică însă;

– obliterare tubară distală de tip hidro- sau hematosalpinx;

– în endometrioza ovariană pe clişee tardive (la 24 de ore) se observă o fosetă ovariană mărită şi o retenţie a substanţei de contrast la acel nivel, ca şi în trompă, ceea ce traduce prezenţa de aderenţe peritubo-ovariene foarte suspecte de endometrioză (33).

Histerosalpingografia singură nu permite însă afirmarea cu certitudine a diagnosticului de endometrioză pelvină.

• *Celioscopia* este investigaţia care permite afirmarea diagnosticului de endometrioză, făcând în acelaşi timp un bilanţ al leziunilor. Celioscopia evidenţiază noduli de endometrioză, de aspect albăstrui, brun sau gri, înconjuraţi de zone de retracţie albicioasă, având sediul de predilecţie pe peritoneu în fundul de sac Douglas, la nivelul ligamentelor utero-sacrate, ovarelor, trompelor sau coarnelor uterine.

Aspectul caracteristic al focarului de endometrioză ovariană este acela al unui chist al cărui conţinut ciocolatiu sau gudronat se vede prin transparenţă.

Adenomioza, în schimb, beneficiază mai puţin de diagnosticul celioscopic, care poate evidenţia un uter mai mult sau mai puţin hipertrofiat, violaceu cu câteva boselări pe suprafaţa lui.

• *Laparatomia* constituie mijlocul de investigaţie cel mai complet, evidenţiind perfect eventualele leziuni care nu pot fi explorate celioscopic.

Scanned with OKEN Scanner

PERITONEU	Endometrioză	< 1 cm	1–3 cm	> 3 cm
	Scor	1	2	3
	Aderenţe	Uşoare	Dens/obstruează parţial sacul colului	Dens/obstruează complet sacul colului
	Scor	1	2	3
OVAR	Endometrioză	< 1 cm	1–3 cm	> 3 cm sau endotriom rupt
	Scor D	2	4	6
	Scor G	2	4	6
	Aderenţe	Uşoare	Densă/ovar parţial captiv	Densă/ovar total captiv
	Scor D	2	4	6
	Scor G	2	4	6
TROMPĂ	Endometrioză	< 1 cm	> 1 cm	Ocluzie tubară
	Scor D	2	4	6
	Scor G	2	4	6
	Aderenţe	Uşoare	Dens/distorsiune tubară	Dens/trompă total captivă
	Scor D	2	4	6
	Scor G	2	4	6

GRADELE ENDOMETRIOZEI			
I	uşoară	scor	1 la 5
II	moderată	scor	6 la 15
III	severă	scor	16 la 30
IV	extensivă	scor	31 la 54

Clasificarea endometriozei (Societatea Americană de Fertilitate).

Pentru aprecierea gravităţii afecţiunii, se poate utiliza clasificarea Societăţii Americane de Fertilitate (vezi tabelul de mai sus).

Examenul citohistopatologic constituie metoda cea mai sigură şi în acelaşi timp obligatorie în susţinerea diagnosticului de endometrioză.

În endometrioza chistică a ovarului, examenul citologic al lichidului extras prin puncţie sub celioscopie arată hematii macrofage şi placarde de celule endometriale.

Dacă în localizările externe este foarte uşor de executat, fiind posibilă recoltarea fragmentelor de ţesut patologic fără o intervenţie deosebită, în endometrioza profundă este necesară intervenţia chirurgicală.

Alte investigaţii:

– determinarea antigenului Ca 125 seric la mijlocul fazei foliculare este o bună metodă de evaluare a endometriozei (422);

– colposcopia, prin explorarea colului şi vaginului, evidenţiază zonele suspecte cervicovaginale de endometrioză sau leziuni care ulterior vor fi supuse biopsiei;

– cistoscopia, rectoscopia, investigaţiile radiologice ale ileonului terminal, cecului, colonului (irigografia), sunt alte mijloace complementare de depistare a endometriozei sau a leziunilor asociate.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic diferenţial

Dintre afecţiunile care impun în mod curent diagnosticul diferenţial sunt citate:
- fibromul uterin;
- cancerul de corp uterin;
- retroversia uterină;
- tumorile anexiale;
- inflamaţiile anexiale, TBC genitala.

Simptomatologia ritmată de menstruaţie, investigaţiile paraclinice, în special histerosalpingografia şi celioscopia, vor tranşa diagnosticul.

Evoluţie, complicaţii

Evoluţia endometriozei este legată de funcţia ovarului, deoarece focarele ectopice de mucoasă endometrială sunt sensibile la stimularea hormonală de către ovar. În consecinţă, atât timp cât persistă funcţia ovariană, există tendinţa de creştere în volum a acestor focare.

În adenomioză, nodulii intramurali de endometrioză vor creşte în volum, disociind fibrele musculare, jenând posibilitatea acestora de retracţie şi antrenând astfel menometroragii din ce în ce mai abundente, uneori rebele la tratament, ceea ce impune chirurgia de exereză.

Focarele intraepiteliale vor prolifera, de asemenea, în particular la nivelul ovarelor, distrugând parenchimul mobil, cauză de sterilitate prezentă în 15% din cazuri, după Varangot.

Mai rar aceste chiste se pot rupe, antrenând un hemoperitoneu. Leziunile de scleroză perifocală vor crea un sistem de aderenţe retractile înglobând trompele şi fixând uterul în poziţia vicioasă.

Mai rar, sunt menţionate complicaţii de tipul celor urinare sau digestive, pentru localizările digestive, ca şi complicaţiile endometriozei asociate cu sarcina, extrem de rare, afecţiunea determinând, de obicei, sterilitate:
- sarcina ectopică, mai ales în localizarea interstiţială;
- rupturi uterine spontane;
- placenta praevia acreta;
- distocii de dinamică.

În unele cazuri, se poate produce infecţia nodulilor de endometrioză, iar transformarea malignă este excepţională.

Două circumstanţe pot conduce la vindecarea spontană:
- menopauza;
- sarcina.

Când este posibilă, sarcina constituie cea mai bună terapie a bolii. Constatarea că sarcina are o acţiune benefică a condus la fundamentarea terapeutica hormonală modernă a endometriozei, creând, printr-o impregnare progestativă, o stare de pseudogestaţie (33).

Conduita terapeutică

Principii. După Brocq „viaţa ovarelor condiţionează endometrioza". Pornind de la aceasta axiomă, principiul terapeutic se bazează pe noţiunea clasică astăzi, că în sarcină şi la menopauză se asistă la dispariţia endometriozei.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţia tratamentului medical sunt:
– endometrioza minoră;
– formele medii de endometrioză, ale căror tulburări funcţionale sunt compatibile cu o viaţă normală;
– în formele majore, se va proceda la intervenţia chirurgicală.

Indicaţia tratamentului chirurgical este dată în primul rând de complicaţiile acute, rupturi, fisurări, torsionări de chiste endometriale.

La ora actuală se conturează o nouă orientare chirurgicală.

1. În endometrioza localizată, chirurgia conservatoare este adesea posibilă, la orice vârstă.

2. În endometrioza difuză, tratamentul poate fi conservator sau radical:

a. înainte de 40 de ani, efortul în favoarea conservării trebuie menţinut, tratamentul radical nu va fi rezervat decât contraindicaţiilor conservării;

b. după 40 de ani, este indicată chirurgia radicală;

c. în eşecurile şi recidivele după tratament chirurgical: tratament medical cu norsteroizi (422).

- **Tratamentul modern al endometriozei**

Strategiile terapeutice pentru endometrioză au evoluat de-a lungul timpului odată cu evoluţia cunoştinţelor privind mecanismele patogenice implicate în apariţia şi progresia implantelor endometriozice, mecanisme pentru care au apărut succesiv şi o serie de substanţe farmacologice active la nivelul diverselor verigi din acest lanţ fiziopatologic, sau diverse tehnici noi chirurgicale. Opţiunile terapeutice existente la ora actuală în practica medicală curentă sunt:

- tratamentul expectativ, ce reprezintă un management tip „wait-and-see";
- tratamentul hormonal, care asigură distrugerea temporară a leziunilor endometriozice, cu ameliorarea simptomelor;
- tratamentul chirurgical, ce poate fi de tip conservativ, cu îndepărtarea leziunilor vizibile, sau, ca ultimă opţiune, de tip radical, cu îndepărtarea organelor reproductive bolnave (Cristina Cepu şi colab., 2009).

1. Managementul expectativ

Tratamentul expectativ poate fi recomandat ca un management iniţial conservativ pentru pacientele infertile, cu boală superficială şi simptomatologie redusă sau absentă, sau pentru pacientele aflate în perioada perimenopauză.

Managementul expectativ reprezintă o strategie de non-intervenţie terapeutică, sau intervenţie minimală (medicaţie antiprostaglandinică pentru ameliorarea durerii), bazat mai mult pe supravegherea evoluţiei bolii.

Pentru pacientele cu endometrioză uşoară sau moderată, care doresc o sarcină, poate fi recomandată o perioadă de 6 luni până la 1 an de contact sexual neprotejat. Dacă sarcina nu apare în această perioadă, se poate recurge la una din strategiile terapeutice.

Mai multe studii au raportat rate similare de obţinere a sarcinii în urma managementului expectativ şi după tratamentul medical, hormonal sau chirurgical conservativ (îndepărtarea implantelor endometriozice) (27).

Scanned with OKEN Scanner

Deseori, pacientele aflate în perioada de premenopauză, chiar şi cu forme mai avansate de boală, nu necesită tratament, întrucât odată cu instalarea menopauzei, prin încetarea stimulului estrogenic, are loc o reducere în dimensiuni a implantelor endometriozice şi, în consecinţă, o regresie a bolii.

2. Tratamentul medicamentos

Multiple strategii medicamentoase în endometrioză sunt orientate către modificarea hormonală a ciclului menstrual, încercând să inducă o stare de pseudo-sarcină, pseudo-menopauză, sau anovulaţie cronică. Toate aceste situaţii creează un mediu ostil creşterii, dezvoltării şi extinderii implantelor endometriozice.

2.1. Tratamentul analgezic

2.1.1. Antiinflamatorii nonsteroidiene

Tratamentul analgezic cu antiinflamatorii nonsteroidiene (AINS) reprezintă un tratament de primă intenţie în endometrioza cu simptomatologie dureroasă minimă sau medie.

AINS blochează sinteza prostaglandinelor, substanţe hormon-like, care sunt implicate în durere şi inflamaţia din endometrioză. Sunt eficiente în ameliorarea dismenoreei la circa 80% din cazuri. Totuşi, ameliorarea durerii poate fi incompletă, întrucât mecanismele care determină durerea în endometrioză sunt complexe, implicând multipli factori adiţionali pe lângă prostaglandine.

2.1.2. Alte medicamente analgezice

Ca medicaţie de linia a doua este considerat tramadolul, care, deşi, acţionează asupra receptorilor pentru opioide, nu este substanţă opiacee. Doza uzuală este de 100-200 mg/zi, dar trebuie prescrisă cu atenţie la pacientele cu epilepsie sau care folosesc concomitent inhibitori de monoaminooxidază (IMAO).

2.2. Tratamentul hormonal

2.2.1. Danazolul

Danazolul (Danocrine) reprezintă un sintetic androgenic, care acţionează la nivel hipotalamic şi al glandei pituitare, cu inhibiţia secreţiei de FSH şi LH, şi scăderea consecutivă a steroidogenezei ovariene. Atrofia ulterioară a implantelor endometriozice conduce la ameliorarea simptomelor. Se pare că danazolul ar exercita şi efecte la nivelul sistemului imun, scăzând concentraţia de autoanticorpi, cu efecte benefice în endometrioză (4). O parte din eficacitatea danazolului se datorează şi efectului de supresie a GnRH şi a secreţiei de gonadotropine, precum şi creşterii clearance-ului metabolic al estradiolului şi progesteronului.

Prin toate aceste efecte, danazolul induce un mediu în care nivelele crescute de androgeni şi cele foarte scăzute de estrogeni implică dezvoltarea endometriozei, iar amenoreea indusă previne apariţia de noi implanturi de la nivelul endometrului în cavitatea peritoneală (366).

2.2.2. Agonişti GnRH

Agoniştii GnRH reprezintă substanţe similare din punct de vedere chimic cu hormonul natural GnRH. Aceşti analogi sintetici măresc nivelul circulator de LH şi FSH, conducând iniţial la o creştere a sterozilor gonadici. Din acest motiv, în anumite situaţii, poate surveni o agravare a simptomatologiei în cursul primei luni de

Scanned with OKEN Scanner

tratament. Totuşi, administrarea continuă induce o desensibilizare puternică (down-regulation) a receptorilor hipofizari pentru GnRH, cu scăderea importantă a FSH şi LH, încetarea secreţiei ciclice a hormonilor ovarieni inducând o stare de pseudomenopauză, caracterizată prin hipoestrogenism şi amenoree. În privinţa ameliorării durerii, eficacitatea agoniştilor este similară cu cea a danazolului.

În 2 până la 4 săptămâni, agonişti GnRH reduc nivelul hormonilor ovarieni, până la cel identificat la pacientele aflate la menopauză sau la care s-a practicat îndepărtarea chirurgicală a ovarelor. Ovulaţia şi menstruaţia sunt reluate imediat după întreruperea tratamentului.

Tratamentul cu agonişti determină ameliorarea aproape completă a simptomatologiei, de obicei în 4 săptămâni. În multe cazuri, examinarea laparoscopică a confirmat o regresie completă a leziunilor. Ca şi danazolul, agoniştii de GnRH sunt mai eficienţi în leziunile superficiale şi mai puţin eficienţi în endometrioame şi fără efect în cazul adeziunilor şi ţesuturilor cicatriciale (Vercellini S. şi colab., 1999).

2.3. Progestativele de sinteză

Progestativele de sinteză limitează creşterea estrogen-dependentă a ţesutului endometriozic, iar terapia îndelungată cu aceste substanţe induce atrofie endometrială. Progestativele inhibă, de asemenea, secreţia gonadotropinelor hipofizare şi producţia ovariană de steroizi şi au un uşor efect androgenic (Prentice A. şi colab., 2000).

Efectul analgezic a fost raportat ca fiind excelent, peste 80% dintre pacientele tratate prezentând ameliorare completă sau parţială a durerilor pelvine.

În ceea ce priveşte infertilitatea, se pare că aceasta nu ar fi influenţată de progestative. Într-un studiu nonrandomizat pe paciente cu stadii incipiente de boală, ce au fost tratate cu medroxiprogesteron acetat, danazol sau management expectativ, ratele de obţinere a sarcinii pe o perioadă de 18 luni au fost similare. Din acest motiv, infertilitatea ca unic simptom al bolii nu justifică utilizarea progestativelor de sinteză.

Dintre progestativelor de sinteză, se pot administra următoarele produse a căror eficienţă a fost evaluată în diferite studii:

– medroxiprogesteron acetat (MPA), frecvent folosit în endometrioză, deşi nu mai este acceptat de către U.S. Food and Drug Administration (FDA) în tratamentul acestei afecţiuni;

– linestrenol (Orgametril). S-a arătat că tratamentul de primă intenţie în endometrioza rămâne cel cu antagonişti de GnRH, iar linestrenolul rămâne ca a doua opţiune, mai ales în tratamentele de lungă durată (380);

– didrogesteron (Duphaston) utilizat în faza luteală, cu efecte asupra durerii mai important în doză mare, de 60 mg/zi;

– acetat de nomegestrol (Laternyl 1,5 mg), utilizat tot în faza luteală, administrat, de asemenea, în tratamentul endometriozei (380);

Progesteronul natural micronizat, utrogeston 100 mg sau 200 mg, administrat fie per os, fie pe cale vaginală, se recomandă, de asemenea, în tratamentul endometriozei, cu bune rezultate.

De regulă, progestativele se administrează 10 zile pe lună, între a 16- a şi a 25-a zi a ciclului menstrual.

Scanned with OKEN Scanner

2.4. Contraceptivele orale

Contraceptivele orale combinate (COC) (estrogen şi progesteron) în doze mai mici sunt deseori prescrise pentru tratamentul dismenoreei şi al altor simptome în endometrioză. Pot fi administrate ciclic (3 săptămâni) sau în mod continuu, fără întrerupere, variantă propusă recent cu rată de succes de 60-70%. Această ultimă schemă induce aşa-numita stare de „pseudosarcină" şi este utilizată de mai multe decade, de multă ori fiind considerată terapie de primă linie în endomterioză (261).

COC inhibă secreţia de FSH şi LH, cu supresia producţiei de estrogeni la nivel ovarian. Acest regim induce o decidualizare iniţială a ţesutului endometrial, urmată în câteva luni de atrofie, cu inhibarea creşterii, sângerării şi inflamaţiei la nivelul leziunilor endometriozice.

2.5. Tratamentul hormonal local: noi perspective terapeutice

Cercetările recente, concentrate pe identificarea şi înţelegerea mecanismelor patogenice ale endometriozei, au condus la dezvoltarea unor noi linii terapeutice, atât în privinţa unor noi substanţe medicamentoase, dar şi a unor noi rute de administrare ale acestor.

În ultimii ani, a devenit din ce în ce mai utilizată o nouă cale de administrare a tratamentului hormonal: administrarea locală (intrauterină sau vaginală) de estrogeni, progesteron sau derivaţi estroprogesteronici, ca terapie hormonală de substituţie, pentru contracepţie, tratamentul menoragiei sau al distrofiei vaginale.

La pacientele afectate de endometrioză, se utilizează din ce în ce mai des dispozitivele cu eliberare hormonală locală, fie de compuşi progesteronici (levonorgestrel), fie de danazol.

Avantajele eliberării hormonale locale sunt reprezentate de:

- eficacitate crescută, datorită efectului asupra organelor ţintă locale;
- reducerea efectelor sistemice;
- complianţa crescută la tratament a pacientelor (312).

2.5.1. Levonorgestrel intrauterin (LNG-IUS)

LNG-IUS exercită un efect antiproliferativ şi poate, de asemenea, să blocheze receptorii pentru estrogeni având în acest fel şi un efect antiestrogenic (411).

Administrarea intrauterină a LNG, cu distribuţia directă a acestuia în ţesuturile pelvine, determină o concentraţie locală a progestativului mai mare decât nivelul plasmatic. Absorbţia locală pare să aibă eficacitate superioară, cu limitarea efectelor adverse, ceea ce asigură o complianţă crescută a pacientelor, mai ales în privinţa tratamentului de lungă durată. Această modalitate de terapie hormonală locală tratează cu succes dismenoreea şi durerea pelvină cronică, asociate endometriozei profunde. Utilizarea după tratamentul chirurgical conservativ pentru endometrioză simptomatică reduce semnificativ riscul mediu de recurenţă al dismenoreei moderate sau severe.

Utilizarea LNG-IUS reprezintă un real avantaj pentru tratamentul endometriozei. Eficacitatea LNG-IUS în tratamentul endometriozei se datorează efectului de decidualizare, urmată de atrofie marcată ulterioară la nivelul endometrului şi a situsurilor de adenomioză. S-a observat că LNG-IUS induce şi down-regulation a

Scanned with OKEN Scanner

receptorilor estrogenici, atât la nivel glandular cât şi stromal al ţesutului endometrial, prevenind stimularea estrogenică, cu inducerea atrofiei şi reducerea dimensiunilor adenomiozei.

2.5.2. Danazolul intrauterin

Este cunoscut faptul că danazolul acţionează direct asupra ţesutului endometriotic, prin inhibarea sintezei de ADN şi inducerea apoptozei. Atâta timp cât ţesutul endometriotic este conectat direct cu suprafaţa ţesutului endometrial şi cavitatea uterină prin intermediul ductelor glandelor endometriale, administrarea intrauterină a danazolului este urmată de transferul direct al acestuia în ţesutul adenomiotic şi ţesuturi vecine.

Danazolul prezintă efecte antiangiogenice, antiinflamatorii şi imunomodulatorii, cu reducerea sângerărilor vaginale (fără să inducă atrofie endometrială), scăderea proliferării şi diferenţierii celulelor endometriale.

În literatura de specialitate există rezultate promiţătoare privind utilizarea intrauterină a danazolului la pacientele afectate de adenomicoză. Într-adevăr, la aceste paciente, utilizarea dispozitivului intrauterin este eficientă cu înlăturarea dismenoreei şi a hipermenoreei. De asemenea, se pare că este eficient şi la pacientele infertile, permiţând concepţia, după îndepărtarea sa.

În studiul recent prospectiv condus de Cobellis L. şi colab., autorii au evaluat eficacitatea eliberării continue de danazol intrauterin în tratarea dismenoreei, durerii pelvine cronice şi a dispareuniei asociate endometriozei moderate şi/sau severe (77). Autorii studiului au observat că dismenoreea, dispareunia şi durerea pelvină cronică sunt semnificativ diminuate chiar din prima lună de tratament ($p < 0,01$), cu menţinerea efectului pe o perioadă de 6 luni. Aceste rezultate obţinute demonstrează faptul că acest sistem de eliberare continuă intrauterină a danazolului reprezintă un tratament conservativ eficient pentru ameliorarea tuturor simptomelor dureroase asociate endometriozei, precum şi pentru controlul menoragiei, întâlnite în endometrioză.

2.5.3. Danazolul intravaginal

Administrarea vaginală a danazolului cu ajutorul unui inel vaginal a fost testată în mai multe studii, prezentând rezultate promiţătoare în tratamentul pacientelor cu endometrioză profundă.

De asemenea, administrarea gelului vaginal conţinând danazol (100 mg/0,2 ml), timp de 4 luni, a condus la reducerea dismenoreei şi durerii pelvine cronice la 24 de paciente cu endometrioză.

Administrat intravaginal, danazolul prezintă următoarele rute de difuziune:

- difuziunea directă, pasivă, prin intermediul mucoasei vaginale;
- difuziunea via sistemul venos circulator;
- difuziunea via vasele limfatice din partea superioară a vaginului, ce comunică direct cu cele ale uterului

Studiul condus de Razzi S. şi colab., îşi propune să evalueze eficacitatea terapeutică a danazolului intravaginal în endometrioza profundă. Este un studiu ecografic, ce utilizează sonda transvaginală sau transrectală şi care a demonstrat

Scanned with OKEN Scanner

reducerea dimensiunilor nodulilor prezenţi la nivelul septului rectovaginal, după administrarea danazolului intravaginal (312).

- **Strategii terapeutice recente**

2.6. Inhibitorii de aromatază (AI) blochează acţiunea aromatazei în a cataliza conversia steroizilor C19 în estrogen.

Iniţial, AI au fost folosiţi la pacientele cu neoplasm mamar, aflate în perioada de postmenopauză. La ora actuală sunt evaluaţi la pacientele în premenopauză, la care s-a practicat ablaţie sau supresie ovariană. În prezent, anastrozolul şi letrozolul sunt utilizaţi cu succes în tratamentul endometriozei atât în post- cât şi în premenopauză (22).

În perioada de premenopauză, este necesară asocierea la AI a unor supresori ovarieni. În caz contrar, depleţia estrogenică va determina creşterea secreţiei de FSH şi LH, cu stimulare ovariană.

Agoniştii de GnRH, progestin, progesteron sau contraceptive orale combinate au fost asociate la AI, toate având un efect benefic evident în reducerea durerii pelvine.

- **Alte strategii terapeutice de viitor, noi perspective terapeutice**

a) **Terapia antiangiogenică**

În prezent se încearcă inhibiţia unuia dintre mecanismele patogenice principale implicate în dezvoltarea şi creşterea implantelor endometriozice, angiogeneză. Aceasta ar putea fi obţinută prin utilizarea compuşilor de tip angiostatin, anginex, endostatin sau anticorpi anti VEGF. Studiile privind aceşti compuşi sunt limitate, iar utilitatea lor în endometrioză rămâne încă incertă.

b) **Imunoterapia**

Multiple studii recente au demonstrat implicarea variatelor anomalii imune în endometrioză, observându-se prezenţa defectelor imune chiar în stadiile incipiente ale bolii. Cunoaşterea şi înţelegerea acestor mecanisme imunologice implicate în etiopatogenie au condus în timp la dezvoltarea imunoterapiei în endometrioză. Scopul terapiei imune este reprezentat de „normalizarea" funcţiei celulelor NK activate şi mărirea răspunsului celulelor T împotriva creşterii ţesutului endometrial ectopic.

Acest deziderat se poate realiza prin administrarea unor imitatori ai antigenelor tumorale (vaccin RESAN) pentru a corecta şi întări sistemul imun al pacientelor. Studiile privind imunoterapia în endometrioză, cu rezultate promiţătoare, sunt încă limitate şi necesită argumente suplimentare pentru introducerea acestui tratament în practica medicală (Cristina Cepu, Vârtej şi colab.)

3. Tratamentul chirurgical

3.1. Tratamentul chirurgical conservator

Intervenţia laparoscopică reprezintă „gold standard"-ul diagnostic şi terapeutic în endometrioză. Laparoscopia permite biopsierea leziunilor suspectate şi stabilirea diagnosticului histologic.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul chirurgical laparoscopic conservativ constă în înlăturarea tuturor ariilor vizibile de endometrioză prin excizie, fulguraţie (distrucţie tisulară cu ajutorul curentului electric) sau prin vaporizare laser. Scopul terapiei conservatoare este excizia cât mai largă a leziunilor vizibile de endometrioză şi pe cât posibil a aderenţelor, pentru ameliorarea durerii şi restabilirea cât mai fiziologică a anatomiei pelvine, pentru prezervarea fertilităţii.

Tratamentul prezintă rezultate mai bune în ceea ce priveşte ameliorarea durerii, cu răspuns la cel puţin 80% în cazurile de endometrioză uşoară-moderată. Până la 90% dintre pacientele care au răspuns iniţial la tratamentul conservator chirurgical, nu au prezentat recădere a simptomatologiei dureroase la 1 an (192).

Din păcate, tratamentul conservator nu poate asigura îndepărtarea leziunilor microscopice de endometrioză, astfel că inevitabil asistăm la o recădere a bolii după această procedură.

Rata medie de obţinere a sarcinii după tratamentul laparoscopic variază între 34% şi 89%. Sarcina survenită după tratamentul chirurgical se pare că întârzie recăderea endometriozei.

3.2. Tratamentul chirurgical radical

În cazul endometriozei severe, în care boala ameninţă funcţia organelor vitale, sau afectează profund calitatea vieţii pacientei (dureri foarte intense şi prelungite, sau diverse incapacităţi) singurul tratament de ales este cel radical, histerectomia totală sau anexectomia bilaterală. Tratamentul induce astfel o menopauză chirurgicală bruscă şi dramatică, urmată de simptomatologia clasică a hipoestrogenismului: bufeuri, atrofie vaginală, labilitate emoţională, precum şi creşterea riscului de osteoporoză şi boli cardiovasculare. Pentru reducerea acestor simptome şi pentru a evita apariţia sechelelor pe termen lung, se utilizează terapia de substituţie cu doze mici de estrogeni (ERT) 0,0625 mg/zi, sau estrogeni conjugaţi. Există însă posibilitatea ca această terapie să stimuleze endometrioza reziduală. Din acest motiv, este absolut necesară o monitorizare strictă a pacientei. De asemenea, terapia progesteronică trebuie asociată ERT, pentru a evita stimularea hiperplaziei şi a cancerului posibil în ţesuturile endometriozice reziduale. În cazuri selectate, se indică histerectomia interanexială, cu conservarea ovarelor.

De câte ori este posibil, histerectomia este de evitat la paciente tinere, care doresc prezervarea fertilităţii. Femeile tinere (< 30 de ani) la care s-a practicat histerectomie pentru durere pelvină şi endometrioză, prezintă un risc mai mare decât femeile > 40 de ani de dezvoltare a simptomelor reziduale (Mc Donald Ph. şi colab., 1995).

- **Tratamentul combinat, medical şi chirurgical**

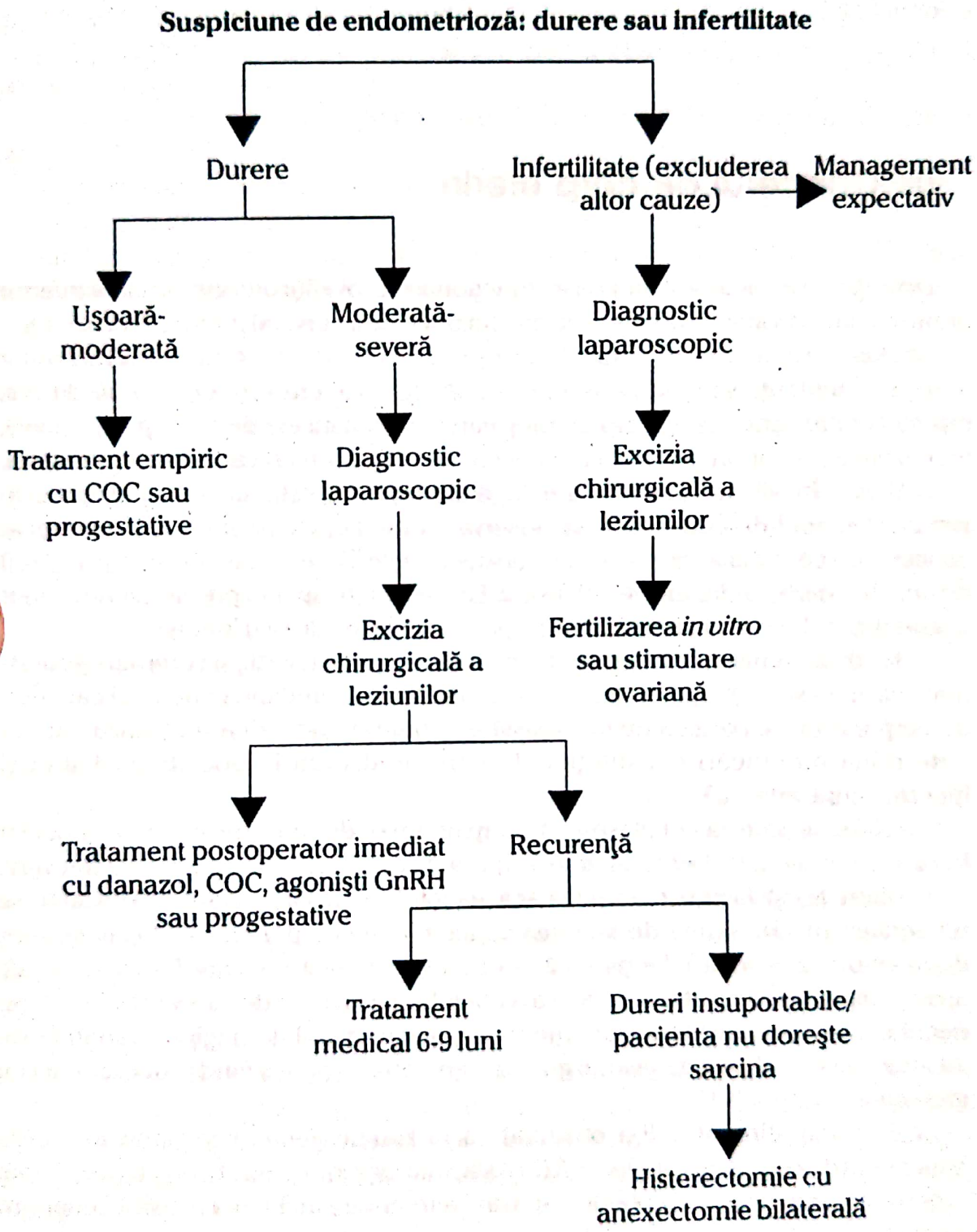
La pacientele cu endometrioză avansată, tratamentul combinat, medical şi chirurgical prezintă o serie de avantaje. De exemplu, la pacientele cu boală extensivă severă se poate utiliza o cură preoperatorie de Danazol sau agonişti de GnRH, cu reducerea implantelor endometriozice, înainte de rezolvarea chirurgicală.

Pentru consolidarea rezultatelor, agoniştii de GnRH sau Danazolul, se pot folosi şi în perioada postoperatorie.

Scanned with OKEN Scanner

3.3. Algoritm terapeutic

Prezentăm mai jos un algoritm terapeutic, după Caroline Wellbery (1999), bazat pe simptomatologie, ce poate fi util specialiştilor ginecologi-obstetricieni, având mari implicaţii în practica medicală.



Algoritm terapeutic în endometrioză, bazat pe simptomatologie (durere sau infertilitate), adaptat după Caroline Wellbery, Amer. Family Physician, 1999, oct. 15, 60, 1754-1768.

Scanned with OKEN Scanner

- **Prognostic**

Prin introducerea în terapie a progestativelor de sinteză, a Danazolului, a analogilor de LH-RH, prognosticul endometriozei s-a ameliorat considerabil. În plus, prin folosirea combinată a acestora cu tratamentul chirurgical conservator, peste 50% din cazurile de endometrioză se vindecă în mod durabil, iar alte 25% se ameliorează evident (336).

III. Cancerul de corp uterin

Definiţie. Este cancerul mucoasei funcţionale a cavităţii uterine, limitată inferior printr-o linie orizontală care trece la nivelul orificiului cervical intern (Mathieu I.).

Etiologie. Cancerul de corp uterin reprezintă 2–5% din totalitatea tumorilor maligne, incidenţa sa fiind în ascensiune. Astfel, dacă în urmă cu 20–30 de ani, raportul dintre cancerul de corp uterin şi cancerul colului era de 1 la 5 şi chiar 1 la 9, în prezent acest raport a scăzut la 3 cancere de col pentru un cancer de corp uterin.

a. Vârsta. În 80% din cazuri apare după menopauză, este un cancer al femeii în vârstă. Cancerul de corp uterin se observă, în medie, cu 10 ani mai târziu decât cancerul de col. Vârsta medie la care survine este de 57 de ani, se observă şi după 70 de ani, dar foarte rar înainte de 40 de ani. Formele care apar în premenopauză sunt mai maligne din cauza unei reactivităţi proliferative locale mai intense.

b. Tendinţa familială, factorii ereditari. Deşi unii autori (Hertig şi Sommers Robert) arată că ar exista o relaţie cauzală directă între factorii ereditari genetici şi cancerul de corp uterin, se pare că de fapt există o tulburare endocrină moştenită care ar determina modificări constituţionale care predispun la obezitate, diabet şi hipertensiune arterială.

De altfel, se pare că neoplasmul de corp uterin se dezvoltă pe un teren particular în care obezitatea, diabetul zaharat şi hipertensiunea arterială se observă frecvent.

c. Dintre aceşti factori, obezitatea ar avea rolul cel mai important, observându-se un paralelism strâns între dezvoltarea cancerului de corp uterin şi obezitate (64% după autorii americani). Se pare că obezitatea este factorul care favorizează atât apariţia hipertensiunii arteriale, cât şi a diabetului, iar ca mod de intervenţie în geneza neoplasmului se consideră că la menopauză estradiolul de origine ovariană este înlocuit cu cel elaborat de ţesutul grăsos, cantitatea produsă fiind proporţională cu greutatea corpului (61).

d. Factorul alimentar. S-a observat că în zonele geografice unde frecvenţa cancerului de col uterin este redusă (în Asia, mai ales în Japonia) prin utilizarea unui regim alimentar bogat în proteine şi grăsimi alimentare incidenţa acestui neoplasm a crescut simţitor.

e. Iradierea pelvisului este un alt factor favorizant, lucru observat la femeile tratate prin iradiere pentru sângerări uterine care au contractat ulterior un cancer de corp uterin (Robert).

Scanned with OKEN Scanner

f. Absenţa sarcinilor anterioare. Sterilitatea este un alt factor favorizant, sarcina apărând ca un frenator al dezvoltării cancerului de endometru (Hertig). Cercetări numeroase au dovedit legătura dintre sterilitate şi cancerul de corp uterin, ambele având la bază o acţiune prelungită a estrogenilor (sterilitatea de origine ovariană) prin absenţa ovulaţiei datorită hiperestrogeniei – Novak, Bret, Laffargue etc.; anovulaţia din sindromul Stein-Leventhal (422).

g. Hiperestrogenia. Pentru rolul estrogenilor în geneza cancerului endouterin pledează mai multe argumente:

– existenţa cancerului de endometru însoţit de tumori de ovar estrogeno-secretante în 10–15% din cazuri;

– coexistenţa cancerului de endometru cu un fibrom uterin în 20% din cazuri;

– cancerul de endometru este mai rar la femeia castrată;

– frecvenţa mai mare a cancerului de endometru la femei cu o menopauză tardivă şi persistenţa postmenopauzică a unei activităţi ovariene dovedite de prezenţa frotiurilor vaginale neatrofice la femei cu neoplasm de corp uterin (Varangot J.);

– dezvoltarea neoplasmului de corp uterin la femei care au efectuat un tratament estrogenic intensiv şi continuu (Mathieu), la cele care au efectuat tratament de substituţie estrogenică nebalansat cu progestative sau la femeile la care s-a administrat Tamoxifen;

– prezenţa receptorilor de estrogeni în concentraţie ridicată în adenocarcinomul de endometru. Concentraţia de receptori este strict legată de gradul de diferenţiere tumorală, constatându-se o concentraţie de receptori inferioară în cazurile de adenocarcinom slab diferenţiat. De notat faptul că prezenţa receptorilor poate fi o condiţie necesară dar insuficientă pentru o indicaţie a dependenţei hormonale a neoplaziei. De altfel, se speră că dozarea receptorilor hormonali, metodă nouă de cercetare, poate elucida patogenia cancerului de endometru (33);

– succesiunea în timp a unei hiperplazii glandulare chistice a endometrului şi a cancerului de corp uterin.

După Gore şi Hertig, în histogeneza cancerului de endometru se asistă sub influenţa estrogenilor la secvenţa: hiperplazie simplă → hiperplazie glandulo-chistică hiperplazie adenomatoasă → anaplazie, displazie, hiperplazie adenomatoasă atipică carcinomul in situ → carinomul invaziv. Declanşarea procesului de hiperplazie adeno-matoasă atipică pare legată de un deficit congenital sau dobândit în estriol, antagonist al puterii cancerigene a estronei şi a estradiolului, celelalte două fracţiuni estrogenice (67).

Ferenczy introduce recent noţiunea de Neoplazie Endometrială Intraepitelială (EIN), care include hiperplazia adenomatoasă atipică şi carcinomul in situ. Cancerul de endometru poate fi împărţit în două subtipuri: primul, derivat din hiperplaziile endometriale, care este estrogenodependent şi al doilea, derivat din endometrul atrofic, care pare a avea o altă cale de evoluţie spre malignitate (Westhorff şi colab., 2000).

Aşadar, cancerul de endometru s-ar dezvolta ca urmare a acţiunii combinate a estrogenilor care ar declanşa un stimul proliferativ şi a unor factori cancerigeni locali neprecizaţi încă, deşi rolul estrogenilor nu este formal demonstrat şi nici obligatoriu (422).

Scanned with OKEN Scanner

Genetică moleculară. Progresele în genetica moleculară au arătat că alterarea funcţiilor genelor supresoare poate favoriza dezvoltarea cancerului. Gena p53 este localizată pe cromozomul 17 şi codifică o proteină care exercită un control negativ în proliferarea celulară, anomaliile acestei gene putând fi un moment important în carcinogeneza endometrială (326). Cât priveşte semnificaţia altor gene supresoare tumorale în cancerul endometrial, informaţiile despre acestea sunt limitate. Membrii familiei de TGF-beta se consideră a fi gene de supresie tumorală, lipsa lor putând determina inhibiţia blocării diviziunii celulare în faza GI a ciclului celular. Iată deci că prezenţa unor izoforme anormale ale TGF-beta sau ale receptorilor acestora conduce la o dezvoltare anarhică a celulelor endometriale.

Anatomie patologică

Macroscopic, cancerul de col uterin îmbracă două aspecte:

– *forma circumscrisă*, localizată de obicei spre fundul uterului sau în coarne, în care tumora apare vegetantă sau ulcero-vegetantă neregulată, friabilă, sesilă sau pediculată de tip pseudopolipoid;

– *forma difuză* în care neoplazia cuprinde aproape toată cavitatea uterină, fiind de regulă expresia unei leziuni vechi în stadiu avansat cu penetraţie adâncă în miometru. Uneori se întinde şi la colul uterin – este cancerul total (7% după Bonnet).

Microscopic, de cele mai multe ori este vorba de un epiteliom glandular (adenocarcinom) dezvoltându-se din stratul bazal al endometrului. Poate fi mai mult sau mai puţin tipic. Müller a propus chiar o clasificare bazată pe gradul de diferenţiere celulară. Urmează în ordinea frecvenţei adenoacantomul şi carcinomul mixt, foarte rar putând fi pavimentos sau epitelio-sarcom, cu extensie foarte rapidă simulând un sarcom.

Diagnostic

1. Diagnosticul stadial al cancerului de corp uterin

Definiţiile categoriilor T corespund studiilor corespunzătoare acceptate de FIGO în situaţiile în care tumora primară constituie singura manifestare a bolii. Pentru a putea face o comparaţie vor fi prezentate mai jos ambele clasificări, atât TNM cât şi FIGO. De notat faptul că în privinţa regulilor de clasificare, acestea sunt în general aceleaşi ca pentru cancerul de col uterin, obligativitatea verificării histologice a bolii fiind esenţială.

În stadializarea FIGO din anul 1988, stadiul I este subdivizat în: I_a – invazie limitată la endometru; I_b – invazia miometrului până la 1/2 din grosimea acesteia şi I_c – invazia miometrului peste 1/2 din grosimea acestuia. Stadiul II este sudivizat în: II_a – invadarea mucoasei şi glandelor cervicale; II_b – invadarea stromei cervicale. Stadiul III este subdivizat în: III_a – citologie pozitivă şi/sau interesarea anexelor şi seroasei pelvine; III_b – interesarea vaginului; III_c – metastaze pelvine şi/sau interesarea ganglionilor paraaortici.

În anul 1990, FIGO a procedat la stadializarea canceruluii de endometru după gradul de diferenţiere: G_1, G_2, G_3 (334).

Deoarece un număr mic de bolnave cu cancer de corp vor fi tratate primar prin radioterapie, se va aplica în continuare stadializarea clinică adoptată de FIGO în anul 1971.

Scanned with OKEN Scanner

Clasificarea clinică preterapeutică

T = tumoră primitivă		
UICC	Corp uterin	FIGO (anul 1971)
T_{is}	Carcinom in situ (hiperplazia adenomatoasă atipică)	0
T_1	Limitat la uter	I
$T_{1.a.}$	Cavitate mai mică de 8 cm	I.a.
$T_{1.b.}$	Cavitate mai mare de 8 cm	I. b.
T_2	Extensie la colul uterin	II
T_3	Extensie în afara uterului, dar în pelvis	III
T_4	Extensie în vezică, rect, în afara pelvisului	IV.a.
M_1	Organe la distanţă	IV.b.
N = *ganglioni limfatici regionali*		
N_0 = Nu se constată interesarea ganglionilor limfatici regionali. N_1 = Interesarea ganglionilor limfatici regionali. N_x = Nu pot fi întrunite minimum de condiţii necesare pentru evaluarea ganglionilor limfatici regionali.		
M = *metastaze la distanţă*		
M_0 = Nu se constată metastaze la distanţă. M_1 = Metastaze la distanţă. M_x = Nu pot fi întrunite minimum de condiţii pentru evaluarea prezenţei metastazelor la distanţă.		

După Novak, evoluţia prin stadii nu este obligatorie. Evoluţia va rămâne mult timp mai locală, trompele, ovarele şi colul fiind afectate tardiv. Un punct important de subliniat este integritatea prelungită a aparatului limfatic pelvin. Invadarea ganglionilor (16% după Meigs) este tardivă, dar atunci când există nu sunt accesibili chirurgical, prima staţie limfatică a fundului uterului fiind reprezentată de ganglionii aortei. Metastazele la distanţă (hepatice şi pulmonare) sunt tardive sau rare, 5%, în schimb recidivele, în special vaginale, sunt mai frecvente (Mathieu J.).

2. Diagnosticul clinic şi paraclinic al cancerului de corp uterin

Anamneza şi examenul clinic pot aduce elemente importante în diagnostic prin decelarea factorilor de risc (obezitate, hipertensiune arterială, diabet zaharat, sterilitate, tulburări de ovulaţie, hemoragii uterine, disfuncţionale, eventuale tratamente cu estrogeni, o menopauză tardivă etc.). În sfera genitală, sindromul principal este metroragia, care este minimă, izolată, repetată. Apariţia metroragiei în postmenopauză atrage atenţia asupra eventualităţii unui cancer de corp uterin, cauza cea mai frecventă a unei metroragii în această perioadă. Alte simptome sunt leucoreea sau hidroleucoreea de obicei fetidă, ca şi durerea care apare mai ales în fazele avansate ale bolii. Examenele cu valvele evidenţiază un col curat, fără leziuni şi nesângerând, ceea ce orientează atenţia spre corpul uterin care la tactul vaginal este de volum normal în fazele iniţiale ale bolii, dar mărit şi de consistenţă mai moale şi sensibil în fazele mai avansate. Dintre examenele paraclinice, examenul citologic al secreţiei vaginale nu dă aceleaşi rezultate ca în depistarea cancerului de col uterin, fiind util doar în aproximativ 65% din cazuri. În timp, examenul citologic al secreţiilor

aspirate din cavitatea uterină poate fi revelator, crescând acurateţea diagnosticului în 75% din cazuri.

Alt examen paraclinic, histerografia, poate arăta imagini lacunare în cavitatea uterină.

Ecografia cu sonda vaginală este o tehnică utilă pentru evaluarea endometrului. Cu o limită a grosimii endometrului de 3 mm, ecografia pare a avea o siguranţă suficientă pentru a nu mai continua investigaţiile invazive. I se reproşează, însă, că nu poate stabili clar adâncimea penetrării miometrului (326).

Histeroscopia oferă o imagine panoramică a cavităţii uterine, asigurând localizarea leziunii şi a limitelor sale (Brooks P.G., Serden S.P., 1998). Histeroscopic, cancerul de endometru se prezintă ca o leziune vegetantă, friabilă şi hemoragică, sau sub forma unei leziuni polipoide. Având o fiabilitate diagnostică mai bună ca ecografia (sensibilitate şi specificitate 100%), i se reproşează, ca şi ecografiei, că nu poate da informaţii în legătură cu invazia miometrului (326).

Diagnosticul de certitudine este stabilit însă de chiuretajul biopsic urmat de examenul histopatologic care constată prezenţa atipiilor celulare. Chiuretajul biopsic trebuie efectuat obligatoriu etajat (fracţionat) prima prelevare fiind efectuată din canalul cervical (pentru a exclude posibilitatea unui cancer endocervical), iar fragmentele din endocol şi endometru se transmit separat la examenul histopatologic.

Dintre markerii tumorali, nivelul CA-125 peste 35U/ml semnifică un prognostic rezervat, utilizarea acestui marker fiind utilă în aprecierea răspunsului la tratament (326).

Uneori diagnosticul se poate pune chiar în timpul chiuretajului, extrăgându-se fragmente de ţesut mari, albicioase, de aspect cerebroid, cavitatea uterină fiind neregulată.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu un fibrom uterin submucos, cu un polip uterin, cu metroragiile funcţionale de premenopauză, cu o metrită senilă, cu un cancer endocervical, cu tumorile de ovar sau cancerul de trompă, examenul histopatologic tranşând diagnosticul. La fel, diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu un corioepiteliom, care apare însă după sarcină, se însoţeşte de tumori chistice ovariene, iar dozările de hormoni gonadotropi corionici arată valori ridicate. De notat şi diversele asocieri patologice, forme clinice, cancer de corp uterin şi tumori ovariene (10–15% din cazuri) care pot masca evoluţia unui cancer de endometru.

Evoluţie, complicaţii. Cancerul de corp uterin evoluează de obicei lent, rareori are o evoluţie rapidă. Netratat, duce în final la exitus, apărând numeroase complicaţii: compresiune, caşexie, metastaze. Metastazarea se face fie la distanţă, prin limfatice, fie pe cale sanguină, fie prin extensie directă în cavitatea peritoneală sau în jos, spre col şi vagin.

Tratamentul cancerului uterin

Tratamentul profilactic. Tratamentul profilactic constă din evitarea estrogenoterapiei în doze mari, din depistarea precoce a factorilor de risc şi tratarea afecţiunilor constatate (obezitate, diabet, tulburări de ovulaţie, hemoragii uterine disfuncţionale etc.) aşa cum recomandă Gusberg.

D. Alessandrescu şi Maria Bedivan recomandă luarea în evidenţă şi suprave-gherea cazurilor de hiperplazie activă a mucoasei uterine, mai ales dacă

Scanned with OKEN Scanner

sunt asociate cu factori de risc incriminaţi în etiologia cancerului de corp uterin aşa cum arată G. Braun şi colaboratorii (1987).

Aceste procese hiperplazice active, considerate ca premergătoare cancerului, au o mare dependenţă hormonală. Din acest considerent, în stagnarea şi regresiunea acestora în special la femeile tinere, se recomandă un tratament de corijare hormonală strict individualizat. După 45–50 de ani, în locul tratamentului hormonal este indicată histerectomia, mai ales dacă procesul hiperplazic devine progresiv, proliferativ şi atipic. Aceeaşi atitudine trebuie adoptată şi pentru grupul leziunilor suspecte, în care diagnosticul morfologic este de limită (55).

Tratamentul curativ. Cancerul de corp uterin beneficiază astăzi de un tratament complet, chirurgical, radioterapic, hormonal, chimioterapic.

Tratamentul chirurgical constituie tratamentul de elecţie al cancerului de corp uterin, deoarece invadând tardiv parametrele, rămâne mult timp operabil şi permite în acelaşi timp extirparea uterului, cât şi a anexelor. Cât priveşte tipul de intervenţie chirurgicală cel mai indicat, discuţiile nu sunt încheiate încă, nu există o unanimitate de vederi în această privinţă. Astfel, unii autori recomandă doar histerectomie totală cu anexectomie, pornind de la considerentul că invadarea ganglionară este tardivă, iar atunci când există, ganglionii nu sunt accesibili chirurgical. Alţi autori preconizează intervenţii mai largi, histerectomie totală lărgită cu limfadenectomie, considerând că nu se poate şti dacă neoplasmul de corp uterin nu a invadat şi colul, deşi G. Brun şi colaboratorii (1987) susţin că chirurgia lărgită nu ameliorează rezultatele. După I. Chiricuţă şi M. Rişcă (1983) pentru leziuni mici, localizate spre fundul uterin şi care sunt diferenţiate, histerectomia totală simplă este suficientă, în celelalte cazuri recomandând intervenţia lărgită.

Radioterapia. Tehnicile de iradiere au progresat cu timpul, înlocuind iradierea cu curieterapia locală, tehnică de eficacitate crescută.

Preoperator se recomandă radioterapia intensivă în scopul sterilizării leziunii şi a convertirii la operabilitate a cazurilor mai avansate. Postoperator se recomandă radioterapia intensivă în scopul sterilizării leziunii şi a convertirii la operabilitate a cazurilor mai avansate. Postoperator, radiumul se aplică vaginal, pentru a preveni apariţia recidivelor vaginale, curieterapia vaginală fiind aplicată sistematic după anul 1970. Cazurile avansate sau cele cu recidivă beneficiază postoperator de teleco-baltoterapie. Radioterapia mai este indicată şi la bolnavele cu vârstă înaintată, peste 75 de ani, la cele tarate şi cu afecţiuni concomitente, ca şi în cazurile inoperabile.

Hormonoterapia se bazează pe faptul că neoplasmul are o estrogenodependenţă relativă, progestativele de sinteză având o acţiune hemostatică şi ducând chiar la regresia tumorii primitive şi a grefelor vaginale. Hormonoterapia este indicată atât în cazurile cu recidive care apar târziu, cât şi în metastazele la distanţă, folosindu-se medroxiprogesteron 1 g pe săptămână, timp nelimitat. De subliniat faptul că răspunsul favorabil se manifestă numai în unul din trei cazuri, motiv pentru care terapeutica progresivă adjuvantă face obiectul rezultatelor contradictorii. Astfel, dacă Depaele (1986) arată că medroxiprogesteronul, administrat timp de 1 an pe cale bucală, în doze de 20 mg/zi nu antrenează nici o ameliorare, în schimb Bonte şi colaboratorii (1986) obţin la o doză de 1 g/săptămână o regresiune parţială în 50 de cazuri.

Pornind tot de la hormonodependenţa relativă a cancerului de endometru, unii autori propun folosirea postoperator a unor substanţe ca tamoxifenul care se opun acţiunii estrogenilor printr-un mecanism de competiţie la nivelul receptorilor.

Scanned with OKEN Scanner

Chimioterapia este mai puţin folosită în tratamentul cancerului de corp uterin (ciclofosfamida, adriablastina, 5-fluoro-uracil). După I. Chiricuţă asocierea chimioterapiei la hormonoterapie creşte şansele de remisiune a acesteia din urmă de la 30% la 50–60%, iar Chauverg şi colaboratorii (1986), asociind Doxirubicina şi Cisplatina, obţin 45% remisiuni.

Dar şansele cele mai mari de vindecare le oferă tratamentul complex, radiochirurgical.

Indicaţia stadială a tratamentului cancerului de corp uterin

Stadiul 0. Carcinomul „in situ", beneficiază de tratament chirurgical, histerectomie totală cu anexectomie bilaterală.

Stadiul I, uneori şi II. În aceste stadii este indicat tratament chirurgical chiar de la internare, dacă nu se constată contraindicaţii. După Chiricuţă, intervenţia minimă admisă este histerectomia totală cu anexectomie bilaterală şi extirparea treimii superioare a vaginului. Postoperator, se procedează la aplicaţii de radium endovaginal, per tranşă, în scopul reducerii recidivelor locale sau la telecobaltoterapie în situaţiile în care se constată diseminări neoplazice dacă s-a efectuat limfadenectomie.

Stadiile II şi III. În aceste stadii se recomandă radiumterapie utero-vaginală, eventual cobaltoterapie şi se procedează eventual la tratamentul chirurgical, dacă s-a reuşit convertirea la operabilitate a cazurilor. Post-operator, în aceste stadii este indicată cobaltoterapia.

Stadiul IV, cazurile inoperabile, beneficiază de tratament radiologic.

Tot în stadiile inoperabile se recomandă şi tratament hormonal cu medroxiprogesteron asociat radioterapiei, ca şi chimioterapie cu citostatice, mai ales în stadiile cu metastaze la distanţă (69).

Prognostic

Astăzi, se cunosc bine elementele de prognostic rezervat al cancerului de endometru: gradul de infiltrare a miometrului, acest lucru crescând pericolul de metastazare, localizarea istmică şi invazia ganglionară pelviană şi lomboaortică (41). La aceste elemente, Chiricuţă şi Rişcă adaugă şi tipul histologic, tumorile bine diferenţiate având un prognostic mai bun.

Rezultatele terapeutice. În stadiile iniţiale ale bolii, vindecările peste cinci ani ating un procent de 74% (Mathieu J. şi colaboratorii), ceea ce accentuează necesitatea unui diagnostic precoce şi a unui tratament complex, iar recidivele se cifrează la 10% din cazuri. Dimpotrivă, în stadiile avansate, supravieţuirea la 5 ani atinge doar un procent de 13% din cazuri. În ameliorarea rezultatelor terapeutice, a prognosticului, o importanţă deosebită o are supravegherea în timp a bolnavelor tratate de cancer uterin (atât de corp, cât şi de col), impunându-se respectarea strictă a metodologiei, a regulilor de supraveghere. Astfel, după J. Chauvergne (1981), examenele se vor repeta:

– la două luni în cursul primului semestru care urmează tratamentului iniţial;
– la trei luni până la sfârşitul anului următor;
– la 6 luni până la 5 ani de tratament;
– peste 5 ani se menţine un ritm anual sistematic sau modificat în funcţie de evenimentele intervenite şi de condiţiile individuale de aplicare.

Scanned with OKEN Scanner

Desfăşurarea unei consultaţii se face, de asemenea, după un plan metodic. Problemele care se pun interesează:

– starea generală;

– tulburări funcţionale, atât pelviene (dureri, sângerări), cât şi extrapelviene (dureri, tulburări digestive, renale etc.);

– examen genital, tact rectal;

– examenul ganglionilor.

Pentru completarea bilanţului, sunt necesare, de asemenea, şi o serie de investigaţii paraclinice, atât pentru aprecierea stării locale, cât şi pentru aprecierea difuziunii regionale şi difuziunii metastatice. Astfel, pentru aprecierea stării locale se vor efectua:

– un examen, un frotiu citologic vaginal;

– eventual o biopsie pentru examenul histopatologic;

– citoscopie, rectoscopie;

– ecografie.

Pentru aprecierea difuziunii regionale, se recomandă efectuarea unei limfografii, iar pentru difuziune metastatică, se va proceda la efectuarea de radiografii osoase, toracice, scintigrafii osoase şi cerebrale.

Respectarea metodologiei de supraveghere a unei bolnave tratate pentru un cancer uterin constituie o chezăşie sigură pentru ameliorarea prognosticului, a rezultatelor terapeutice.

IV. Cancerul mamar

Definiţie. Este o tumoră malignă, dezvoltată de obicei din epiteliul canalelor galactofore sau al acinilor glandulari. Prin frecvenţa sa în continuă creştere şi prin gravitatea evoluţiei sale în fazele avansate ale bolii, cancerul de sân continuă să fie o problemă de mare actualitate. Într-adevăr, astăzi frecvenţa cancerului de sân este foarte ridicată, 1 la 12 femei fiind afectate de această boală, în Franţa înregistrându-se 30 000 cazuri noi în fiecare an. În ţara noastră, această localizare se situează, de asemenea, pe primul loc în patologia oncologică la femei, ponderea cancerului de sân în anul 1978, faţă anul 1960, fiind dublă, 13,5 faţă de 6,9%. La fel, deşi sânul este uşor accesibil explorării clinice, deoarece neoplasmul mamar evoluează de obicei tăcut, aproximativ 1/3 din bolnave ajung la medic în stadii avansate, când terapia este practic ineficace. Statistici mai noi arată că anual în România se înregistrează peste 4 000 de cazuri noi de cancer mamar, în anul 1993, de exemplu, înregistrându-se 4 175 cazuri noi, cu 2 475 decese.

Etiologie

a. *Frecvenţa*. Dacă în anul 1960 cancerul glandei mamare avea o pondere de 6,9% din totalitatea tumorilor maligne, în anul 1978 ponderea acestei localizări s-a ridicat, ajungând la 13,5%, fiind pe primul loc în patologia oncologică la femei (401).

b. *Distribuţia pe sexe şi grupe de vârstă*. După Al. Trestioreanu, când se vorbeşte de cancer mamar se descrie cel întâlnit la femei, incidenţa la bărbaţi fiind extrem de redusă, raportul dintre cele două sexe fiind de 98/2.

În ceea ce priveşte vârsta, grupele cele mai afectate sunt cele cuprinse între 45–50 de ani, deci înainte de instalarea menopauzei şi mai ales între 55–65 ani, deci în postmenopauză. Acest lucru este datorat tulburărilor metabolismului hormonal, care joacă un rol deosebit în patogenia cancerului de sân, recunoscut ca fiind în mare măsură hormono-dependent (401).

c. Noţiunea de *hormonodependenţă* se aplică tumorilor care îşi au originea într-un ţesut a cărui dezvoltare este sub control endocrin şi a căror evoluţie poate fi modificată printr-un tratament hormonal. Dependenţa hormonală înseamnă, de fapt, că în anumite situaţii tumora malignă îşi menţine unele asemănări biologice cu ţesutul din care a provenit. Creşterea tumorii depinde de prezenţa anumitor hormoni circulanţi specifici (estrogeni), situaţie care se întâlneşte în 30–40% în cancerul de sân. În 60–70% din cazuri, dependenţa iniţială se pierde, având o durată prea scurtă pentru a fi sesizată clinic, printr-un mecanism biologic, insuficient lămurit (401).

Sistemul hormonodependent al cancerului de sân este, în stadiul actual al cunoşinţelor, sistemul estrogeno-dependent, care pune în joc receptori celulari citoplasmatici şi nucleari, având drept consecinţă creşterea celulară. Acest sistem poate fi studiat de câţiva ani, prin cercetarea receptorilor specifici de estrogeni din ţesuturile canceroase ale sânului. Celelalte structuri şi sisteme hormonale ca progesteronul şi androgenii (blocanţi) sau prolactina (în sinergie) gravitează în jurul sistemului estrogenic, fie blocându-l, fie acţionând sinergic.

Interacţiunea acestor diferiţi hormoni în sistemul estrogenic este una dintre bazele eficacităţii diferitelor terapeutici hormonale. Aşadar, hormonii estrogeni pot avea un rol stimulator asupra cancerului constituit, dependent hormonal. Cercetările au identificat două categorii de receptori de estrogeni: α şi β, importanţi pentru evaluarea eficienţei hormonoterapiei.

În prezent, hormonodependenţa cancerului de sân, etiologia hormonală a acestuia este parţial acceptată şi dovedită, cancerul mamar fiind considerat un cancer hormono-sensibil, estrogeno-sensibil.

Studii experimentale şi epidemiologice atestă rolul hormonilor estrogeni în etiopatogenia cancerului de sân. Într-adevăr, E2 în exces determină creşterea şi proliferarea ductală şi a ţesutului conjunctiv, vasodilataţie şi microedem în ţesutul conjunctiv, având un efect mitogen important pe celulele epiteliale mamare.

La fel, E2 exercită şi controlul transcripţiei diferitelor gene care mediază efectele reglatoare ale creşterii celulare (gene c-fos, c-myc, c-ras, proteice reglatoare ale creşterii şi receptorii lor, ca TGF, EGF sau IGF-I sau proteine cu rol în proliferarea endotelială şi angiogeneză etc.).

Cât priveşte acţiunea progesteronului (P), rolul acestuia în carcinogeneza mamară, acest lucru nu este clarificat încă pe deplin. Numeroasele controverse privind acest aspect dovedesc complexitatea efectelor P pe ţesutul mamar. Astfel, în literatura de specialitate se discută atât de efectele proliferative, cât şi de efectele antiproliferative ale P pe celulele epitaliale mamare, în funcţie de modelul experimental celular (in vivo sau in vitro), de contextul celular, durata expunerii,

Scanned with OKEN Scanner

tipul P. Astfel, pe de o parte, numeroase studii pe celulele mamare normale şi canceroase (MCF7, T47, D-R75-1), biopsiile mamare în faza foliculară şi luteală la femei sănătoase, dovedesc rolul proliferativ al P.

Tratamentul hormonal de substituţie (THS) în postmenopauză a adus alte argumente pentru rolul proliferativ al P, acesta crescând rata proliferativă, numărul unităţilor lobulare terminale, masa glandulară şi densitatea mamografică. În această ordine de idei, P ar interacţiona cu alţi factori implicaţi în controlul creşterii şi diferenţierii celulare fie activând factorii de transcripţie, fie acţionând ca agent iniţiator, ceea ce permite altor factori să influenţeze statusul proliferativ al celulei (creşterea, diferenţierea, apoptoza), fie sensibilizând celula mamară normală/malignă la acţiunea ulterioară a factorilor de creştere/citokine. Pe de altă parte, numeroase argumente pledează pentru rolul antiproliferativ al P, scăderea proliferării celulare mamare la administrarea P percutan sau scăderea proliferării celulare după administrarea de doze mari de P în cancerul mamar. Nu în ultimul rând, studii efectuate in vitro pe culturi de celule au demonstrat, de asemenea, efectul antiproliferativ al P.

Important este şi tipul de progesteron utilizat în terapeutică. Astfel, după A. Genazzani (2007), date experimentale recente sugerează că progesteronul micronizat nu este implicat în carcinogeneză.

În prezent, se conturează şi o ipoteză unificatoare, conform căreia P administrat intermitent/tranzitor ar avea efect stimulator, în timp ce administrat continuu, susţinut, P ar avea efect inhibitor.

Aşadar, dacă rolul P nu este pe deplin clarificat, studii experimentale şi epidemiologice atestă rolul hormonilor E în etiopatogenia cancerului de sân.

Astăzi se admite că tumorogeneza, cancerogeneza hormonală (endocrin indusă) înseamnă inducerea de către hormonii steroizi sexuali endogeni sau exogeni a unei tumori benigne sau maligne.

Hormonii estrogeni endogeni sunt, de fapt, factorii de risc pentru cancerul mamar (menarha precoce, menopauza tardivă, nuliparitatea etc.); aceşti factori vor fi prezentaţi mai jos, ei pledând pentru etiologia hormonală a cancerului de sân. În fond, este vorba de expunerea crescută la estrogeni – "doza cumulativă" de estrogeni la care este expus epiteliul mamar de-a lungul vieţii.

Cât priveşte hormonii exogeni, aportul extern de hormoni prin TSH sau contraceptive orale este incriminat recent în procesul de oncogeneză mamară. În ultimul timp, ca urmare a studiilor HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) I şi II şi WHI (Women's Health Initiative) efectuat între anii 1993-1998, în literatura de specialitate se discută despre efectul carcinogen al TSH asupra sânului. Conform acestor studii, riscul ar creşte proporţional cu durata utilizării şi nu ar fi redus prin administrarea asociată de P.

Mai mult, în cadrul THS, P ar creşte riscul de cancer de sân în asociere cu E comparativ cu E administrat singular, iar riscul ar fi mai mare pentru derivatele 19-nortestosteron, decât pentru cele de 17-progesteron. Lucrări ulterioare au adus argumente prin care această ipoteză este combătută, reproşându-se, de exemplu, organizarea defectuoasă a studiului WHI (vârsta medie înaintată, starea de sănătate precară sau neadaptarea unui tratament individual etc.). Fără îndoială, sunt necesare alte studii care să tragă concluzii privind efectele TSH asupra sânului (183).

Scanned with OKEN Scanner

Acelaşi lucru se poate spune şi despre contraceptivele orale, dar într-o mai mică măsură decât pentru TSH. Metaanaliza pe 54 de studii epidemiologice, la peste 50 000 de femei (85), a arătat o creştere mică a riscului de cancer de sân, influenţată de durata utilizării, de intervalul de la întreruperea utilizării (riscul dispărând la 10 ani de întrerupere), ca şi de vârsta la care s-a început utilizarea (risc mai mare la femeile cu vârsta sub 20 de ani).

Aşadar, etiologia hormonală a cancerului de sân este în prezent acceptată, dar modelul clar al mecanismelor implicate nu este pe deplin cunoscut.

În stadiul actual al cunoştinţelor, caracteristicile generale ale carcinogenezei hormonale (endocrin-induse) – mecanism comun pentru toate neoplaziile hormono-sensibile, sunt:

- specificitatea tisulară;
- expunere hormonală susţinută şi prelungită;
- durată lungă de inducere;
- proliferare celulară cu risc crescut de "acumulare" de erori genetice;
- tulburare prelungită şi severă a homeostaziei hormonale şi a mecanismelor reglatoare, ca rezultat al unei expuneri hormonale.

Implicarea hormonilor în carcinogeneză se face în diverse moduri, acţionând fie ca promotori carcinogeni sau cocarcinogeni, fie prin supraexpresia şi amplificarea protooncogenelor sau prin alterarea răspunsului imun al gazdei, sau prin modificarea receptorilor pentru factori de creştere (expresie necontrolată).

În prezent, se conturează noi direcţii în carcinogeneza hormonală, baza genetică având un rol deosebit. Într-adevăr, formarea unui fenotip malign depinde de o serie de mutaţii genetice în timpul diviziunii celulare.

E2 stimulează proliferarea celulară şi facilitează mutaţii în gene supresoare tumorale, cu accelerarea transformării în fenotip malign.

Legat de iniţierea, de iniţiatorul procesului, s-au lansat două ipoteze: după prima ipoteză, E2 nu este neapărat promotorul carcinogenetic direct, ci stimulează creşterea tumorală, iar cea de a doua ipoteză susţine că E2 ar fi iniţiatorul specific (Carcinogenesis, 2002, 7, 1095-1103).

Dar care sunt genele specifice la nivelul cărora au loc mutaţii specifice?

Pentru cancerul ereditar, familial, care are o frecvenţă scăzută (doar 5-10% din cazuri), acestea sunt genele BRCA 1 şi BRCA 2 (Tumor Supressor Genes) prezentate mai jos. Pentru cancerele neereditare, sporadice, este vorba de gena Tp53,constatându-se frecvent mutaţii punctiforme ale acesteia, ca şi gena DBC2 (Deleted in Breast Cancer). Absenţa sau inactivarea acestei gene ar explica prezenţa cancerului de sân sporadic, neereditar.

În sfârşit, în cancerul de sân se constată o susceptibilitate genetică, prin polimorfismul unor gene recent recunoscute, implicate în controlul hormonal, în biosinteza şi metabolismul hormonilor estrogeni: P450 C17 (CYP 17)-alele A1 şi A2, A20 (CYP 19). Gena ER ALFA, Gena PR etc.

Fără îndoială, identificarea genelor specifice cu rol în patogeneza şi progresia cancerului mamar are implicaţii practice majore, permiţând detectarea precoce şi o chimioprofilaxie prin blocarea activităţii hormonilor în ţesutul ţintă (chimioprofilaxia cancerului mamar la pacientele cu risc crescut cu Tamoxifen şi inhibitori de aromatază).

d. Mai mulţi factori asociaţi cu o lungă expunere la un exces de estrogeni pot creşte incidenţa cancerului de sân:

Scanned with OKEN Scanner

– instalarea mai precoce a menarhei (primei menstruaţii), o menopauză tardivă, antecedente de dismenoree sau tumefiere a sânilor premenstrual, în fond, o expresie a răsunetului funcţiei ovariene în aceste cazuri;

– absenţa sarcinilor sau naşterea primului copil la vârste depăşind 30–34 de ani;

– lipsa alăptării la sân \ sau întreruperea precoce a lactaţiei. Legat de alăptare, se pare că există o legătură între incidenţa foarte scăzută a cancerului mamar la femeile japoneze şi faptul că acestea alăptează foarte mult, timp de 1,5–2 ani. Alăptarea conduce efectiv la o blocare a ovulaţiei, ceea ce ar constitui o formă de castrare care ar reduce riscul de apariţie a cancerului;

– antecedentele maritale, în sensul cuprinderii în grupul de risc al femeilor căsătorite târziu, la peste 30 de ani sau a celor necăsătorite (401);

– tratamente hormonale intense şi dezordonate, în special cu estrogeni şi probabil şi folosirea pilulelor anticoncepţionale, discuţiile fiind contradictorii. Cert este faptul că anticoncepţionalele pot accelera creşterea celulelor maligne, preexistente, lucrările actuale insistând asupra selectării populaţiei feminine (antecedente familiale de cancer de sân sau leziuni hiperplazice înaintea prescrierii contraceptivelor (Cottler şi Gorrins);

– antecedente familiale de cancer de sân, factori genetici, în special existenţa în familie, la rude directe, de cazuri de cancer mamar, factorul familial reprezentând unul dintre cei mai importanţi factori de risc. Astfel, femeile ale caror mame au avut un neoplasm de sân prezintă un risc important de a contracta un cancer. Totuşi nu se poate afirma că este vorba de o ereditate specifică, mai bine zis la aceste bolnave ar putea fi vorba de transmiterea pe linie maternă a unei anumite constelaţii hormonale, care în prezenţa unor factori endo- sau exogeni, ar putea explica caracterul familial al anumitor cancere ale sânului (401). În prezent se acorda o importanţă deosebită inactivării genelor $BRCA_1$ şi $BRCA_2$, fenomen care creşte riscul faţă de cancerul mamar, dar şi faţă de cel ovarian.

În anul 1990, S.M. Hall şi colab. au descoperit că alterarea unei zone de pe cromozomul 17 (17q 12–21) favorizează cancerul mamar (326). Această zonă, denumită $BRCA_1$, se consideră a avea potenţial supresor tumoral, deoarece inhibă atât creşterea celulelor canceroase mamare in vitro, cât şi carcinogeneza in vivo (326).

$BRCA_1$ acţionează ca un coactivator al genei p53, ale cărei funcţii sunt inhibiţia proliferării celulare, stimularea apoptozei şi blocarea angiogenezei şi prin aceasta, blocarea metastazării.

Astăzi se apreciază că expresia $BRCA_1$ este strâns legată de proliferarea celulară, iar această acţiune este dependentă de hormonii steroizi (326).

Acţiune supresoare tumorală are şi $BRCA_2$, situată pe cromozomul 13q 12–13 şi care a fost descoperită în anul 1994.

Totuşi, marea majoritate a cancerelor de sân sunt sporadice, factorii ereditari fiind identificaţi doar în 5–10% din cazuri (326).

– antecedentele personale de patologie mamară benignă ca mastoza sclerochistică (afecţiune caracterizată prin prezenţa unui chist bine individualizat, întâlnit la mai bine de o jumătate din femeile peste 40 de ani), fibroadenomul mamar (tumoră benigna mobilă prezentă la femeile sub 30–36 de ani) şi papilomul intracanalicular (entitate clinică cunoscută sub numele de mamelă sângerândă, manifestată clinic printr-o secreţie mamelonară, de obicei sanguinolentă). Deşi nu există o dovadă sigură asupra caracterului premalign al acestei afecţiuni, ele trebuie

Scanned with OKEN Scanner

atent supravegheate, producerea tumorii putând fi legată de stimularea estrogenică a ţesutului mamar (171). Notăm şi hormonul somatotrop (GH) care produce proliferarea tisulară prin intermediul factorilor de creştere IGF, I şi EGF şi TGF.

– hipofuncţia glandei pineale (epifiza) poate favoriza dezvoltarea cancerului de sân, ipoteză sugerată de coexistenţa cancerului de sân cu excesul de estrogeni, dar şi de observaţia că hormonul glandei epifizare, melatonina – inhibă secreţia de estrogeni. Cea mai elocventă dovadă a cancerului de sân asociat cu hipofuncţia glandei pineale este corelarea dintre procentul de calcifiere a glandei şi incidenţa cancerului de sân. Într-adevăr, calcificarea glandei pineale (epifiza) este întâlnită frecvent în ţările cu procente ridicate de cancere de sân şi mai puţin întâlnită în zonele cu incidenţă scăzută a bolii (84). Subliniem şi posibilul rol al prostaglandinelor crescute la nivelul tumorilor mamare şi a vitaminei D_3;

– legat de factorii hormonali, endocrini, unii autori incriminează ca factori favorizanţi şi hipotiroidia sau hipersecreţia de prolactină din sindromul amenoree-galactoree sau cea indusă medicamentos, prin diverse droguri ca rezerpina sau dopamina. Sistemul bombesinelor, peptide cu 14 aminoacizi, pot funcţiona şi ca factor de creştere, receptorii acestora evidenţiindu-se în cancerul mamar;

– ţesutul adipos abundent al glandei mamare poate fi, de asemenea, un factor favorizant al cancerului de sân, constituind un depozit pentru agenţii carcinogeni, solubili în grăsimi de origine atât endogenă, cât şi exogenă;

– alimentaţia bogată în grăsimi este un alt factor care suscită actualmente interesul cercetărilor în ţările nordice (Danemarca, Anglia, Olanda), unde se consumă multe grăsimi, frecvenţa cancerului de sân fiind mult mai mare (53). Aceasta creşte nivelul prolactinemiei, estrogenilor, catocolaminelor şi serotoninei cerebrale.

– traumatismele mamare, în special cele mici şi repetate, expunerile prelungite, intense şi repetate la acţiunea razelor solare, ca şi instabilitatea neurohormonală, labilitatea sau traumele psihice, sunt alţi factori favorizanţi incriminaţi în etiologia cancerului de sân (401).

Anatomie patologică. Macroscopic se descriu forme encefaloide comune, forme sferice cu scleroză retractilă pronunţată şi forme inflamatorii (mastita carcinomatoasă acută şi cancerul nodular în puseu acut).

Microscopic, după P. Bourjat, se întâlnesc forme histologice fundamentale şi forme histologice particulare. Din grupul formelor histologice fundamentale fac parte cancerul glandular, mastita carcinomatoasă, acută, cancerul glandular hipermucipar (cancerul coloid) cancerul dendritic intracanalicular, cancerul hidrosadenoid şi cancerul pavimentos stratificat. Din grupul formelor particulare fac parte maladia Paget a mamelonului, epiteliosarcoamele şi sarcoamele primitive.

Trebuie subliniat faptul că din punct de vedere histologic, aspectele întâlnite în cancerele infiltrante sunt multiple şi variate, ceea ce a dus şi la elaborarea de clasificări multiple în funcţie de şcoli şi autori. Dintre acestea, clasificarea lui Scarff şi Torloni (1968) împarte epitelioamele în trei tipuri: neinfiltrant, infiltrant şi forme speciale de epiteliom (mucoid, papilar, muscular, cribriform, lobular şi boala Paget). Pe lângă aceasta, există şi clasa sarcoamelor şi epiteliosacroamelor, forme foarte rare.

Cât priveşte cancerul mamar in situ (epiteliomul intracanalicular), foarte greu de descoperit prin mijloacele actuale de diagnostic, din punct de vedere microscopic,

Scanned with OKEN Scanner

leziunea se caracterizează prin lărgirea lobului şi a canalului său terminal, care apar umplute cu celule epiteliale largi, cu nuclei hipercromatici şi mitoze (401).

Diagnosticul stadial al cancerului de sân. Clasificarea clinică preterapeutică TNM

Clasificarea TNM se aplică pentru carcinoame, verificarea histopatologică fiind obligatorie. Cât priveşte ganglionii limfatici regionali, aceştia sunt cei axilari, subclaviculari şi supraclaviculari.

Tumora primară = T

I_{is} – carcinomul preinvaziv (carcinomul „in situ"), carcinomul intraductibil neinfiltrant sau boala Paget a mamelonului, fără tumoră demonstrabilă, tumora nu a invadat pereţii canalelor galactofore

Notă: boala Paget cu tumoră demonstrabilă se clasifică în funcţie de mărimea tumorii

T_0 – fără semne de tumoră primară „in situ", tumoră depistată numai prin examene paraclinice (mamografie)

T_1 – tumoră până la 2 cm în diametrul cel mai mare, fără să fie fixată la piele

- T_{1a} – fără aderenţe la muşchiul pectoral
- T_{1b} – cu aderenţe la pectoral

T_2 – tumoră între 2–5 cm, neaderentă la piele

- T_{2a} – neaderentă la muşchiul pectoral
- T_{2b} – aderentă la muşchiul pectoral

T_3 – tumoră de peste 5 cm în diametru, fără aderenţe la piele

- T_{3a} – neaderentă la muşchiul pectoral
- T_{3b} – cu aderenţă la muşchiul pectoral

T_4 – tumoră indiferent de dimensiune, cu extensie directă la peretele toracic sau la tegumentul sânului

- T_{4a} – cu fixare la peretele toracic
- T_{4b} – cu edem, infiltrarea sau ulcerarea tegumentului sânului, inclusiv piele în „coajă de portocală", deci aderentă la piele
- T_{4c} – aderentă la piele şi torace, deci asocierea ambelor situaţii descrise la T_{4a} şi T_{4b}

T_x – nu s-au putut realiza investigaţiile minime necesare pentru aprecierea tumorii primare

Adenopatia regională: N

N_0 – fără adenopatie axilară palpabilă

N_1 – adenopatie axilară palpabilă, dar mobilă

- N_{1a} – adenopatie clinic neinvadată
- N_{1b} – adenopatie clinic invadată

N_2 – adenopatie axilară homolaterală fixată, fie sub formă de bloc ganglionar, dar cu fixare la ţesuturile vecine şi considerată clinic ca invadată

N_3 – adenopatie supra- sau homolaterală subclaviculară, considerată clinic ca invadată sau edem al braţului

N_x – nu s-au putut realiza investigaţiile minime pentru aprecierea adenopatiei regionale

Scanned with OKEN Scanner

Metastaze la distanţă: M

M_0 – fără semne de metastaze la distanţă

M_1 – prezenţa metastazelor la distanţă

M_x – nu s-au efectuat investigaţiile minime necesare pentru aprecierea metastazelor la distanţă

Diagnosticul clinic şi paraclinic al cancerului de sân

Diagnosticul clinic, simptomatologie

După Verhaeghe, examenul trebuie început cu inspecţia şi palparea făcute corect şi se continuă cu investigaţiile complementare în caz de dubii sau pentru confirmarea unui diagnostic considerat clinic ca cert.

Anamneza. O anamneză atentă trebuie să urmărească în primul rând obţinerea de date privind factorii de risc, prezentaţi deja la etiologia cancerului de sân: antecedentele heredocolaterale privind patologia mamară sau existenţa altei localizări a bolii canceroase, antecedente personale fiziologice privind data primei menstruaţii, numărul sarcinilor şi naşterilor, vârsta de instalare a menopauzei, antecedente personale patologice, cu referiri mai ales la existenţa leziunilor displazice sau tumorale benigne ale sânului şi la eventualele traumatisme sau tratamente hormonale efectuate etc.

În al doilea rând, anamneza va stabili natura acuzelor mamare, mai ales data apariţiei primului simptom, felul şi ritmul evoluţiei ulterioare a bolii. Cel mai frecvent simptom întâlnit este tumora, în 84,5% (171) descoperită de obicei de bolnava însăşi, fie prin palpare întâmplătoare, fie prin autoexaminare. În aproximativ 8% din cazuri, primul simptom pentru care se prezintă bolnava la medic este durerea, care are cele mai diverse caractere: localizată sau cu iradiere la distanţă, continuă sau intermitentă, sub formă de înţepături, junghiuri sau arsuri. De subliniat faptul că durerea nu este caracteristică pentru cancer, dar atrăgând atenţia bolnavei asupra sânului, o alarmează şi o determină să consulte medicul.

În restul cazurilor, simptomele iniţiale acuzate de bolnave sunt secreţiile mamelonare, în special serohematice şi sangvinolente (în aproximativ 4–5% din cazuri), retracţia tegumentelor şi a mamelonului, sau chiar a întregului sân (5–6% din cazuri), pruritul şi eroziunea mamelonului, mărirea de volum a sânului.

În cazuri foarte rare, simptomul de debut poate fi îngroşarea tegumentelor mamare, cu edem şi aspectul clasic de „coajă de portocală", realizând forma particulară de cancer mamar cunoscută sub denumirea de mastită carcinomatoasă, care este însă un stadiu foarte avansat al bolii.

Alteori (în aproximativ 2% din cazuri), primul simptom este reprezentat doar de adenopatia axilară, sânul fiind aparent normal (401).

Inspecţia, primul timp al examenului clinic, necesită o bună iluminare. Inspecţia se va efectua în ortostatism şi în poziţie şezândă, iniţial cu braţele pe şolduri şi apoi

Scanned with OKEN Scanner

cu ele pe ceafă sau întinse deasupra capului. Prin inspecţie se va acorda o atenţie specială simetriei, aspectului exterior, stării areolei şi mamelonului şi retracţiei pielii.

Se vor observa comparativ conturul şi volumul ambilor sâni, notând anomaliile de formă, asimetria, creşterea în dimensiuni a unui sân, existenţa de depresiuni exterioare sau de proeminenţe anormale. Aspectul exterior, starea tegumentelor au, de asemenea, o mare importanţă semiologică, observând culoarea (roşeaţa, eritemul), dilatarea venelor subcutanate şi edemul.

Edemul care însoţeşte cancerul de sân este dat de un blocaj mecanic al vaselor limfatice cutanate de către celulele neoplazice. Acest tip de edem, cauzat de obstrucţia limfaticelor, este denumit limfedem. Aspectul edematos al tegumentelor într-un cancer de sân este frecvent desemnat sub denumirea de „coajă de portocală" (fig. 52).

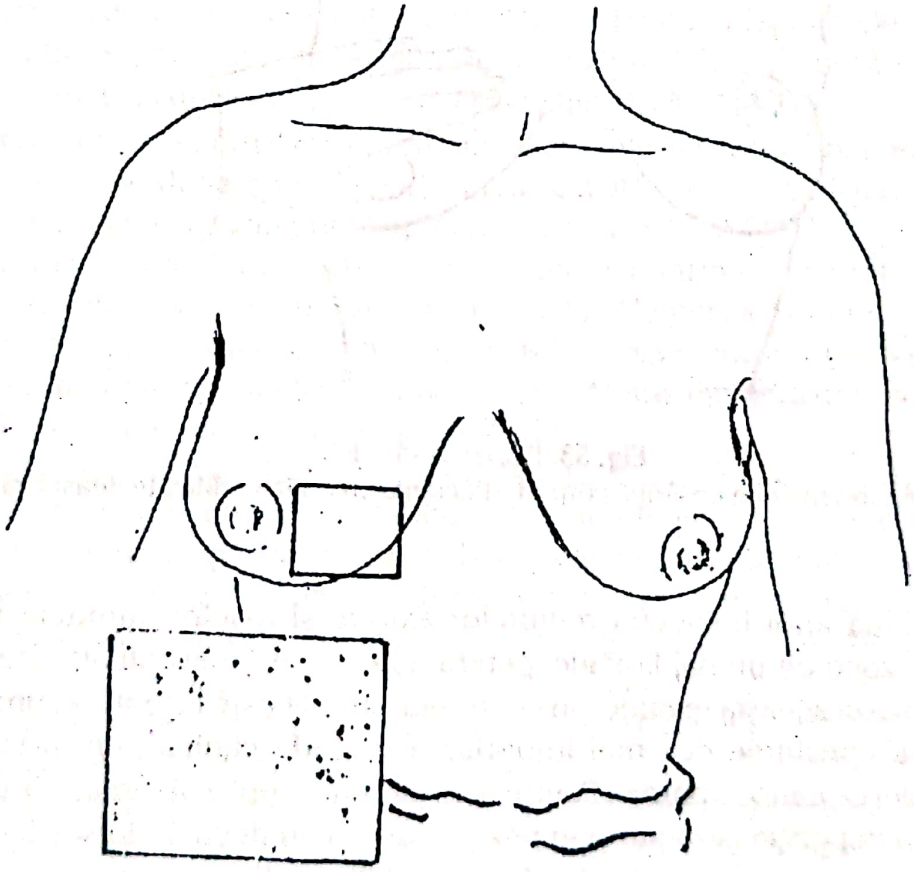


Fig. 52. „Coajă de portocală" provocată prin obstrucţia limfaticelor de către celulele temporale (Prior J., Silberstein J.).

Se continuă apoi cu inspecţia atentă a areolei şi a mamelonului, pentru a evidenţia o eventuală scurgere, anomalii de formă şi de volum, existenţa de creste sau de ulceraţii, retracţia pielii.

În stadiile iniţiale ale cancerului de sân şi în particular la obeze, o uşoară retracţie a pielii poate constitui un semn fizic foarte precoce, permiţând orientatea diagnosticului.

Scanned with OKEN Scanner

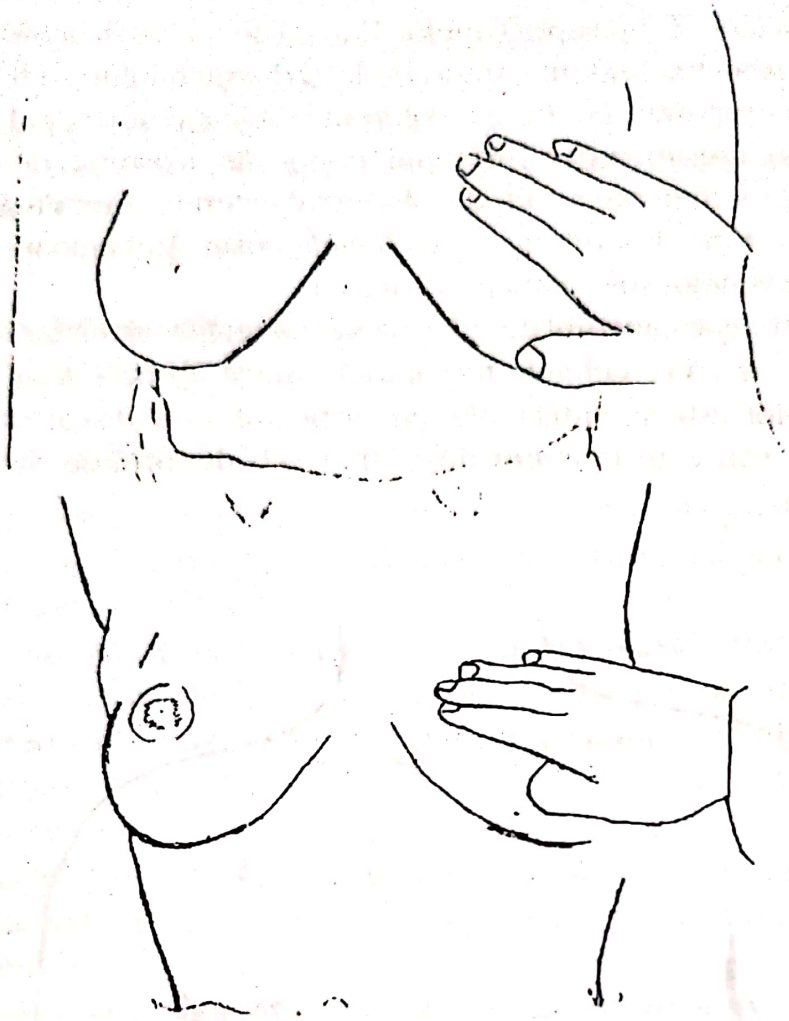


Fig. 53. Palparea sânului
A – Pacienta ţinând mâinile pe lângă corp; **B** – Pacienta cu mâinile ridicate deasupra capului.

Se continuă apoi inspecţia regiunilor axilare şi foselor supraclaviculare, principalele zone de drenaj limfatic, pentru a descoperi o eventuală adenopatie care deformează această regiune, un edem sau o modificare în tenta tegumentului.

Palparea constituie cea mai importantă metodă clinică pentru stabilirea diagnosticului de cancer mamar. Pentru un examen complet al sânului, bolnava va fi examinată în poziţie şezândă şi în poziţie culcată, în decubit dorsal. În ambele situaţii, se face mai întâi examenul cu braţele întinse pe lângă corp, apoi cu braţele ridicate şi aşezate pe cap (fig. 53).

Pentru perceperea unei eventuale tumori, poziţia cea mai favorabilă este dată de introducerea unei perne sub hemitoracele examinat.

Palparea se execută cu mâna întinsă şi cu degetele apropiate, explorând sânul în întregime, de la stern şi până la marginea anterioară a marelui dorsal şi de la claviculă până la şanţul submamar, folosind mâna stângă pentru jumătatea dreaptă (401).

În situaţia în care se constată o masă tumorală în sân, examinatorul va stabili întâi localizarea, sediul leziunii şi dimensiunile, apoi va nota caracterele tumorii însăşi. Pentru stabilirea sediului leziunii, convenţional, sânul s-a împărţit în 5 cadrane:

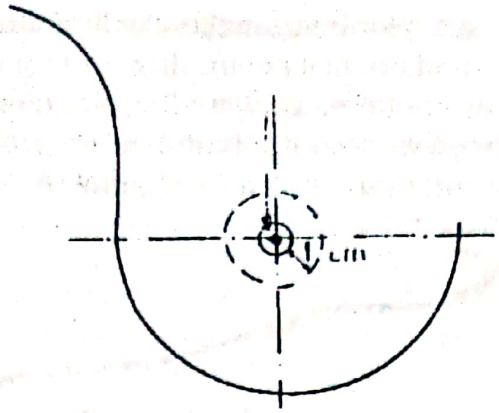


Fig. 54. Delimitarea cadranelor sânului:
1. cadran superoextern; 2. cadran superointern; 3. cadran inferoextern; 4. cadran superointern; 5. cadran central (Trestioreanu Al., 1983).

două externe, două interne şi unul central. Linia de separare între ele este dată de două linii perpendiculare, care trec prin mamelon şi linia paralelă cu marginea areolei şi situată la un centimetru distanţă în afara ei (fig. 54).

Dimensiunile tumorii trebuie obligatoriu exprimate în centimetri, după diametrul său cel mai mare, deoarece atât clasificarea stadială, cât şi urmărirea evoluţiei ei în timp ţin seama de această primă apreciere dimensională (401).

Cât priveşte caracterele tumorii, se vor cerceta: forma, conturul, consistenţa, limitele, mobilitatea şi sensibilitatea, cunoscut fiind faptul că o tumoră malignă este de obicei dură, cu margini neregulate, cu limite difuze, imobilă (devenind fixă pe măsură ce invadează ţesuturile învecinate) şi în cele mai multe cazuri, indoloră – deşi există şi excepţii de la această regulă (328; 401).

Interesează apoi raporturile tumorii cu tegumentele şi cu muşchiul pectoral sau cu peretele toracic. Raporturile tumorii cu tegumentele constituie un element important pentru diagnostic, în special în fazele precoce, prin aceasta înţelegându-se semnele cutanate ale neoplaziei subiacente, care atrag atenţia asupra malignităţii acesteia. Este vorba de fapt de prezenţa aderenţei, de cele mai multe ori incompletă, în care tegumentele, deşi mobile pe tumoră, sunt deprimate la nivelul ei, fie spontan, fie provocat, prin manevre uşoare de tracţiune ale sânului, exercitate în diferite sensuri, fie excentric, fie concentric.

Pentru diagnosticul precoce, un semn de mare fineţe este cercetarea paralelismului pliurilor cutanate, a cărui absenţă traduce o aderenţă incipientă.

Cât priveşte raporturile tumorii cu muşchiul pectoral sau peretele toracic, prezenţa acestora este de domeniul stadiilor avansate, având prognostic rezervat. Pentru a evidenţia aceste raporturi, mobilitatea sânului se cercetează iniţial cu pectoralul relaxat, şi apoi în timpul contracţiei muşchiului, realizată prin presiunea pe un plan tare pe care bolnava o face cu braţul în aceeaşi parte, sau punând bolnava să apropie cu putere braţele de corp în timp ce examinatorul se opune acestei mişcări (manevra lui Tillaux). În felul acesta se apreciază diferenţele de mobilitate, stabilind cele două grade de fixare, incompletă sau completă. Dacă sânul este imobil pe torace, chiar şi atunci când muşchiul pectoral este relaxat, această situaţie este considerată ca fixare la peretele toracic.

Scanned with OKEN Scanner

În continuare, se trece la explorarea ganglionilor limfatici regionali, începând cu regiunea axilară, moment fundamental pentru diagnostic şi continuând cu regiunea supraclaviculară. Pentru evidenţierea ganglionilor, muşchii pectorali trebuie să fie relaxaţi şi, în acest scop, bolnava va sprijini braţul pe umărul examinatorului, pentru a obţine o uşoară aducţie, necesară expunerii regiunii (fig. 55).

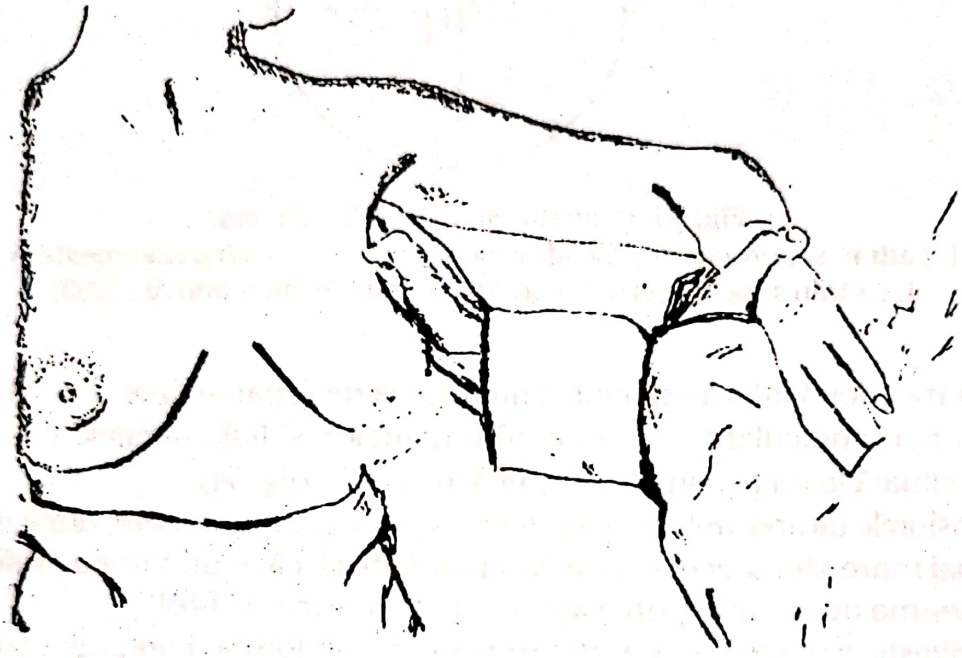


Fig. 55. Palparea axilei (Prior J., Silberstein J.).

Adenopatia neoplazică este constituită din ganglioni mici sub 2 cm, deci, indolori, rulând sub deget, fără periadenită sau, când se depăşesc 2 cm indiferent de consistenţă, blocul adenopatic fiind constituit din ganglioni fixaţi între ei. Regiunea subclaviculară va fi palpată prin plasarea examinatorului înapoia bolnavei, o atenţie deosebită acordându-se ganglionului santinelă, situat la confluenţa venei jugulare interne cu vena subclaviculară (fig. 56).

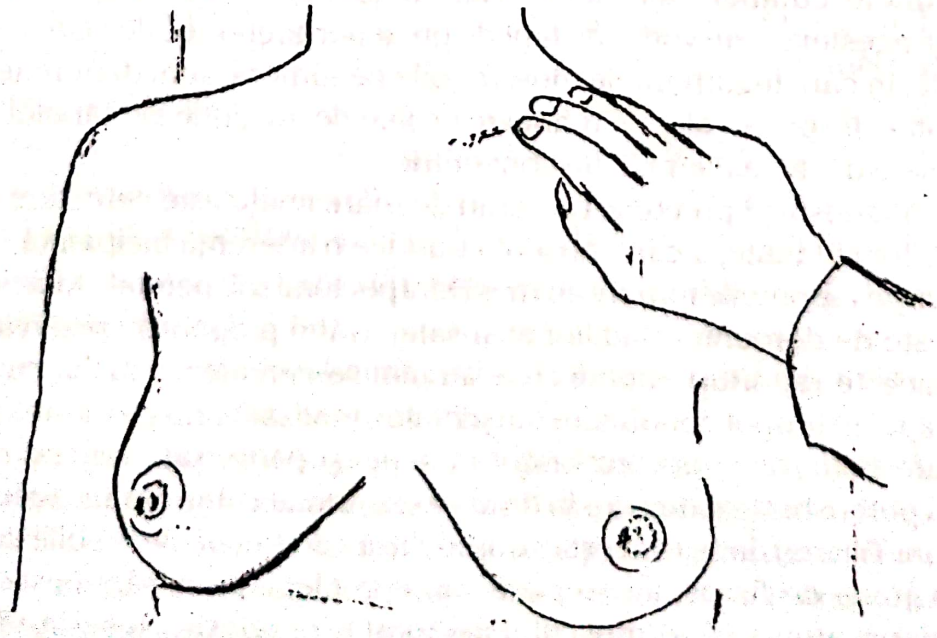


Fig. 56. Palparea regiunii subclaviculare (Prior J, Silberstein J.).

Scanned with OKEN Scanner

Examenul se încheie prin palparea acestei regiuni din partea opusă, la fel ca şi în cazul sânilor.

În concluzie, dacă infiltrarea pielii, roşeaţa, edemul, clasica „coajă de portocală" sunt caracteristice pentru stadiile avansate ale cancerului mamar, când diagnosticul este uşor de făcut, eforturile clinicianului se vor îndrepta spre depistarea semnelor cutanate ale neoplasmului de sân în stadiile iniţiale: retracţia discretă a pielii şi absenţa paralelismului pliurilor cutanate, dovada unei aderenţe incipiente a tumorii la tegument.

De notat că în S.U.A., 2/3 din totalul femeilor cu vârsta peste 40 de ani beneficiază de examinarea clinică regulată a sânilor în scop de screening, depistându-se astfel chiar unele cancere rămase neidentificate prin mamografie. Totuşi, rata de sensibilitate raportată la populaţia generală este mai redusă (28 – 36%) decât în studiile randomizate (aproximativ 54%) (129).

Dat fiind faptul că aproximativ 90% din cancerele de sân sunt descoperite de bolnave, de aici a apărut un aspect deosebit al depistării precoce – autoexaminarea. Într-adevăr, în depistarea precoce a cancerului de sân, femeile pot avea o contribuţie importantă, printr-o observaţie atentă, periodică şi sistematică, putând să-şi descopere singure modificările anormale de la nivelul sânului (401).

Femeia trebuie să-şi stabilească un plan regulat de examinare lunară a sânului. Este de recomandat ca autoexaminarea să se facă imediat după menstruaţie (la 1–2 zile), deoarece un examen făcut în timpul menstruaţiei poate fi nesatisfăcător, din cauza modificărilor temporare în consistenţă şi sensibilitate sau în aceeaşi săptămână din lună la femeile în menopauză. Femeia va fi instruită să consulte medicul imediat ce descoperă formaţiunea tumorală, palparea atentă a sânilor putând depista noduli mici care traduc modificările precoce date de un proces neoplazic. Ea va fi de asemenea prevenită să se alerteze de îngroşarea sau retracţia pielii sau mamelonului, împăstarea sau schimbarea consistenţei, de orice modificare a simetriei sânilor sau de o eventuală scurgere din mamelon.

Ca tehnică, după Al. Trestioreanu (1982), autoexaminarea lunară se efectuează în faţa oglinzii, iniţial cu mâinile pe şolduri, observând şi căutând cu atenţie orice modificare anormală la nivelul sânului. În continuare, femeia îşi va schimba poziţia capului şi braţelor, modificările sânilor fiind astfel mai evidente, după cum urmează:

a. femeia va sta în picioare, în faţa oglinzii, cu braţele în jos (fig. 57);

b. femeia se apleacă apoi în faţă, prin înclinarea de la mijloc, poziţie în care sânii, atârnând departe de corp, o eventuală retracţie sau neregularitate, invizibilă anterior, devine evidentă (fig. 58);

c. se ridică apoi braţele şi se apasă ceafa cu mâinile (fig. 59);

d. femeia va apăsa cu putere mâinile pe şolduri, încordându-şi muşchii pectorali şi ai braţelor (fig. 60).

În continuare, femeia se aşază în decubit dorsal, întinsă în pat, cu o pernă sub umeri; braţul din partea sânului ce urmează a fi controlat îl va ţine sub cap, palparea făcându-se cu mâna din partea opusă (mâna dreaptă pentru sânul stâng şi invers). Palparea trebuie efectuată cu grijă şi blândeţe, cu palma întinsă şi degetele lipite şi nu cu vârful acestora. Prin palpare se va căuta prezenţa unor eventuali noduli, o modificare de consistenţă a sânului sau prezenţa ganglionilor măriţi la nivelul axilei (subsoară), prin aceeaşi tehnică.

Palparea se efectuează în următoarea ordine:

1. Se ridică mâna stângă deasupra capului, iar cu mâna dreaptă se palpează jumătatea internă a sânului stâng de sus în jos şi de la mamelon spre stern (fig. 61).

Scanned with OKEN Scanner

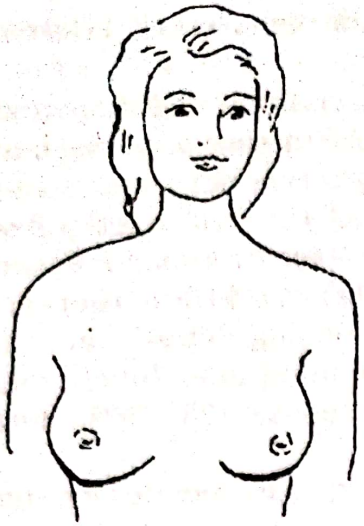


Fig. 57 (a). Autoexaminarea sânului – inspecţie.

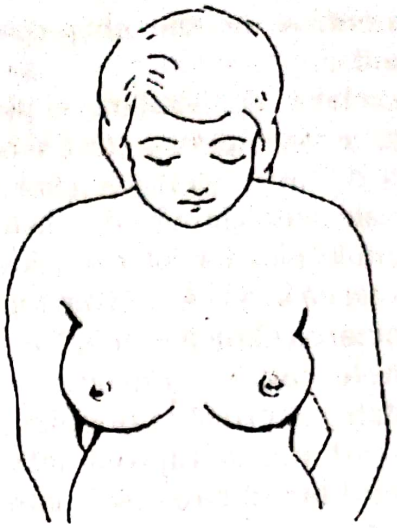


Fig. 58 (b). Autoexaminarea sânului – inspecţie.

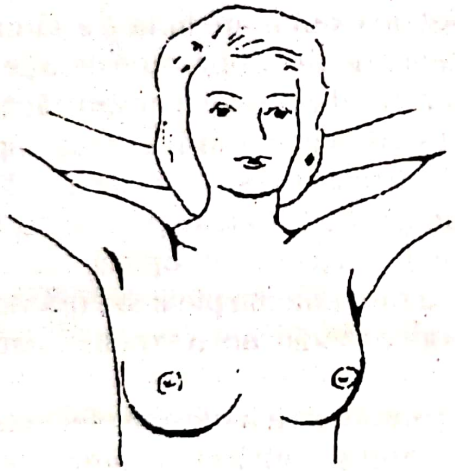


Fig. 59 (c). Autoexaminarea sânului – inspecţie.

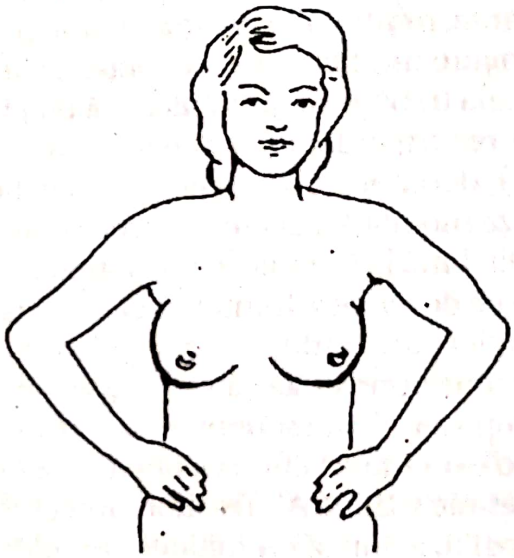


Fig. 60 (d). Autoexaminarea sânului – inspecţie.

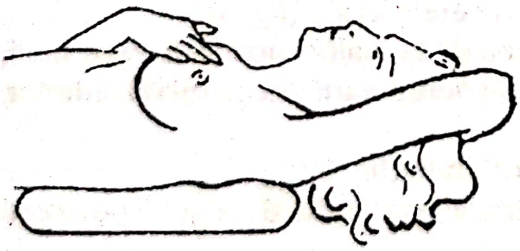


Fig. 61 (1). Autoexaminarea sânului – palpare.

Fig. 62 (2). Autoexaminarea sânului – palpare.

Fig. 63 (3). Autoexaminarea sânului – palpare.

Scanned with OKEN Scanner

2. Se palpează jumătatea externă de jos în sus şi de la mamelon spre partea laterală a toracelui (fig. 62).

3. Se palpează cu mare atenţie zona axilară (fig. 63).

4. Se repetă aceeaşi manevră pentru sânul şi axila dreaptă, folosind pentru palpare mâna stângă.

Executată corect, şi numai dacă este folosită regulat, autoexaminarea poate da rezultate bune, fiind popularizată ca mijloc de depistare precoce a cancerului de sân. Din păcate, deşi este o metodă simplă, şi neinvazivă, este practicată pe scară restrânsă în S.U.A.; de exemplu, doar aproximativ 1/3 dintre femei îşi examinează periodic sânii, iar sensibilitatea estimată a acestei manevre este redusă (20 – 30%) (287). Mai mult, autoexaminarea a condus la creşterea numărului de biopsii efectuate din cauza rezultatelor fals pozitive.

În sfârşit, un examen clinic complet va aprecia starea generală, cercetând şi prezenţa următoarelor metastaze: pleuropulmonare, viscerale sau osoase (hepatice, cerebrale, ovariene).

Metode paraclinice de diagnostic

Investigaţii imagistice

Un diagnostic precoce, dificil de efectuat, tumorile având caractere clinice distincte, impune şi o serie de investigaţii paraclinice.

În ordine, pe primul loc se situează *mamografia*, care constă din examinarea radiologică standard a sânului, în câte 2 incidenţe obligatorii, evidenţiind, fără palpare, aspectul părţilor moi. În cancerul de sân, mamografia arată o opacitate densă mai mult sau mai puţin omogenă, cu contur neregulat, conţinând microcalcifieri în mijlocul zonei opace şi distorsionarea ţesutului conjunctiv în contact cu tumora, tradusă prin imagini radiologice de spiculi, coada de cometă sau nodul stelat şi, în sfârşit, aspectul de edem peritumoral sau cutanat, care se poate observa radiologic cu mult înainte de a deveni evident clinic, sub forma unui lizereu cutanat îngroşat. Mamografia are avantajul că descoperă cancerele debutante într-un stadiu infraclinic, că situează exact tumora şi că măsoară extensia neoplaziei.

Rezultatele a şapte programe de screening populaţional din S.U.A., incluzând un număr de 463 372 mamografii, au relevat o sensibilitate de 75% şi o specificitate de 92,3% – ceea ce demonstrează valoarea mamografiei în diagnosticul cancerului de sân şi în programele de screening (129).

După Carney P. A. şi colab. (2003), densitatea ţesutului glandular mamar şi vârsta sunt factori importanţi de predicţie a acurateţei diagnostice. Sensibilitatea variază de la 63% la femeile cu ţesut glandular extrem de dens, la 87% la femeile cu sâni constituiţi aproape în totalitate din ţesut adipos. La fel, sensibilitatea creşte direct proporţional cu vârsta, de la 69% la femeile cu vârsta cuprinsă între 40 şi 49 ani, ajungând la 83% la femeile cu vârsta între 80-89 ani. Progresele tehnice au condus la introducerea în practica medicală a mamografiei digitale şi a depistării asistate computerizat cu rezultate promiţătoare.

De notat că mamografia clasică şi cea digitală sunt singurele investigaţii imagistice aprobate explicit sau promovate de către U.S. Food and Drug Administration (FDA) în screeningul cancerului de sân (275).

Scanned with OKEN Scanner

Acurateţea mamografiei este, prin confruntarea cu examenul histopatologic, foarte ridicată, atingând 90–95% rezultate corecte, motiv pentru care a fost propusă ca mijloc de depistare în masă a cancerului mamar. Dat fiind însă faptul că la ora actuală costul examinării este încă ridicat, iar exigenţele tehnice şi de interpretare ale metodei sunt crescute, se impune iniţial o triere, o selecţie a cazurilor care urmează a fi supuse mamografiei, evitând o radiografie inutilă a femeilor sănătoase care trebuie testate, lucru pe care-l face termografia.

Termografia de contact. Această tehnică se bazează pe observaţia că temperatura pielii este crescută deasupra unui cancer de sân. Punctele termice de pe suprafaţa sânilor se înregistrează electronic, cu un aparat de concepţie românească, fie la distanţă, printr-un dispozitiv electronic utilizând o cameră de infraroşu, fie prin termoviziune (teletermografia). Este o metodă caracterizată prin inocuitate, având totodată şi un cost redus. Pe lângă termografie, investigaţiile aprobate de US Food and Drug Administration (FDA) sunt ecografia, RMN, scintigrafia mamară şi imagistică prin impedanţă electrică (129).

Ecografia ultrasonică permite localizarea leziunilor, dar în special diferenţierea formaţiunilor chistice de cele solide, precum şi a tumorilor benigne de cele maligne. Această metodă se bazează pe principiul absorbţiei diferenţiate a undelor ultrasonice în funcţie de caracteristicile fizice ale mediului examinat şi de frecvenţa de emisie a fasciculului utilizat (401).

Ecografia, însă, nu poate fi folosită ca metodă de screening, având diverse limite: tehnicile de examinare nu sunt standardizate, criteriile de interpretare variază şi nu depistează totdeauna microcalcificările. Când se concentrează asupra unei anumite zone suspecte, poate completa o mamografie, fiind utilă mai ales la femeile cu ţesut glandular dens sau la cele cu risc crescut de cancer de sân.

Rezonanţa magnetică nucleară (RMN). RMN poate fi un instrument util de diagnostic pentru femeile la care mamografia este suboptimală, cum ar fi cele cu risc crescut de cancer de sân. RMN nu a fost studiată însă ca instrument de screening la populaţia generală, deoarece rezultatele la pacientele cu risc înalt ar putea să nu fie aplicabile celor cu risc mediu. Costul ridicat al RMN (de aproape 10 ori mai mare decât costul unei mamografii, specificitatea redusă comparativ cu mamografia şi faptul că necesită mult timp) sunt tot atâţia factori care îi limitează folosirea ca metodă de screening (129).

Examenul citologic al secreţiilor mamelonare, în caz de cancer de sân, arată prezenţa unor anomalii morfologice şi de colorabilitate ale celulelor descuamate. Deşi acurateţea metodei este de aproximativ 80%, diagnosticul nu este decât de suspiciune, fiind necesară verificarea şi confirmarea prin examenul histopatologic, lucru valabil şi pentru o altă metodă, larg răspândită şi de mare valoare, folosită astăzi ca examen de rutină – examenul citologic prin puncţie aspirativă.

Examenul citologic prin puncţie aspirativă. Puncţia aspirativă transcutanată a tumorii se efectuează cu un ac obişnuit de seringă, fiind facilitată de reperajul radiologic sau de termografie. Este o metodă simplă, rapidă, uşor acceptată de bolnavă şi cu o mare eficientă, acurateţea diagnosticului fiind de de 90%. Totuşi, un rezultat negativ sau îndoielnic nu exclude posiblitatea existenţei unui cancer. În aceste cazuri se va recurge la excizia sectorială şi verificarea histopatologică.

Scanned with OKEN Scanner

Excizia sectorială cu examen histopatologic. Diagnosticul de certitudine în cancerul de sân, ca de altfel în toate localizările, este stabilit numai de examenul histopatologic al tumorii, biopsia în cancerul mamar fiind obligatorie. Excizia sectorială se face mergând până la ţesutul sănătos, la distanţă de tumoră, sub anestezie generală. În funcţie de rezultatul obţinut după examenul histopatologic, actul chirurgical se rezumă doar la această exereză sectorială sau se va continua cu una din tipurile de mastectomie, după stadialitatea cazului (401).

Corolar – screeningul cancerului de sân

Obiectivul primar al screeningului în cancerul de sân este reducerea mortalităţii, prin depistarea precoce a acestuia. Astfel, toate organizaţiile medicale importante din Statele Unite recomandă mamografia în scop de screening tuturor femeilor cu vârsta peste 40 ani. Screening-ul prin mamografie reduce mortalitatea prin cancer de sân la 14 ani cu aproximativ 20-35% la femeile în vârstă de 50-69 ani şi cu un procent uşor mai scăzut la femeile între 40 şi 49 de ani.

Toate metodele existente de screening au şi limite, cât şi posibile riscuri. Screeningul cancerului de sân are atât rezultate fals pozitive, cât şi fals negative. Altfel, după 10 ani de screening anual, în SUA se estimează că 1 din 2 femei va avea cel puţin un rezultat pozitiv la mamografie, iar 1 din 5 va avea cel puţin un rezultat fals pozitiv la examinarea clinică a glandei mamare. La fel, mamografia furnizează rezultate fals negative la 20-40% dintre femeile cu cancer de sân, în situaţiile când tumora nu este vizibilă pe mamografie, sau radiologul nu reuşeşte să identifice leziunile evolutive.

Având în vedere însă sensibilitatea şi specificitatea ridicate, mamografia rămâne cea mai valoroasă metodă de screening (60; 129). Studiile care au comparat mamografia clasică cu cea digitală nu au raportat diferenţe semnificative statistice în privinţa ratei de depistare a cancerului de sân. Cât priveşte depistarea asistată computerizată, unele studii sugerează că acesta ar creşte rata de depistare a cancerului, în timp ce alţi autori nu au raportat rezultate superioare.

Cele mai multe organizaţii naţionale recomandă screeningul prin mamografie, însoţită sau nu de examinare clinică a sânului, începând cu vârsta de 40 de ani, iar autoexaminarea acestuia nu mai este recomandată de majoritatea grupurilor de experţi.

În concluzie, în populaţia generală, mamografia rămâne principala metodă de screening, examinarea clinică şi autoexaminarea sânului având o eficienţă redusă.

Iată în tabelul următor rezultatul modalităţilor de screening al cancerului de sân în populaţia generală cu risc mediu.

Scanned with OKEN Scanner

Rezumatul modalităţilor de screening al cancerului de sân în populaţia generală cu risc mediu

Caracteristicile testului investigat în populaţia generală, în funcţie de designul studiului

Modalitatea de screening	SCR	Studiu de cohortă sau alt design populational	Investigarea efectului asupra cancerului de sân	Aprobare a FDA	Compensare Medicare, $*	Coduri HCPCS	Comentarii
Mamografie clasică	Da	Da	Da	Da+	90	76092	Modalitatea de screening cea mai intens studiată
Examinare clinică a glandei mamare	Da	Da	Da	NA	39	G0101	Sensibilitatea creşte odată cu durata examinării Sensibilitatea raportată în context comunitar pare să fie inferioară celei din studiile clinice
Auto-examinarea sânilor	Da	Da	Da	NA	NA	NA	Nu s-a consemnat un impact pozitiv asupra mortalităţi, dar a crescut numărul de biopsii din cauza rezultatelor fals-pozitive
Mamografie digitală	Da	Da	Nu	Da	144	G0202	Optimizează logistica, facilitează folosirea programelor de depistare asistată computerizat Rata de depistare a cancerului este comparabilă cu cea a mamografiei clasice Impactul asupra ratei de alarmă este incert
Depistarea asistată computerizat	Nu	Da	Nu	Da	21	76083	Costuri suplimentare faţă de mamografie Poate optimiza acurateţea diagnosticului radiologic, dar datele de până acum nu sunt concludente
Ecografia glandei mamare	Nu	Nu	Nu	Nu	74	76645	Necesită un operator experimentat, tehnica de examinare nu este standardizată, criteriile de interpretare variază, nu depistează microcalcificările
Rezonanţa magnetică nucleară	Nu	Nu	Nu	Nu	1108	76094	Mai sensibilă şi oarecum mai puţin specifică decât mamografia la femeile cu risc crescut Fără riscul iradierii Necesită substanţă de contrast intravenoasă, consumă timp, nu este aplicabilă anumitor femei, cum ar fi cele cu stimulatoare cardiace, clipuri chirurgicale sau claustrofobie

Abrevieri: FDA = *Food and Drug Administration*; HCPCS = *Healtcare Procedure Code System*; NA = neaplicabil; SCR = studiu clinic randomizat

* Reprezintă compensarea acordată de Medicare în 2004, în Seattle, Washington. Costul pentru depistarea asistată computerizat se adaugă costului mamografiei.

\+ Mamografia clasică a fost introdusă în scop de screening de FDA.

Adaptat după Joann G. Elmore, JAMA-RO, iunie 2005, volumul 3, nr. 3.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial al cancerului de sân trebuie să elimine o serie de afecţiuni tumorale, distrofice sau inflamatorii cronice.

Fibroadenomul mamar este o tumoră benignă, întâlnită la femeile tinere, fiind bine delimitată şi mobilă, cu dimensiuni care nu depăşesc 1–5 cm, caractere care o diferenţiează uşor de cancerul de sân, în ultimă instanţă examenul histopatologic tranşând diagnosticul. Acelaşi lucru este valabil şi pentru alte tumori benigne ale pielii şi ţesutului celular subcutanat care acoperă glanda: lipomul, angiomul, limfangiomul, chistul sebaceu, toate având limite precise şi fără adenopatii.

Papilomul intracanalicular se manifestă clinic printr-o secreţie mamelonară seroasă, serosangvinolentă sau chiar sangvinolentă, fie spontană, fie provocată prin presiunea areolei, la care se adaugă, când papilomul atinge dimensiuni mari, prezenţa unei tumorete în regiunea acesteia, investigaţiile paraclinice şi examenul histopatologic stabilind diagnosticul.

Mastoza sclerochistică Reclus, cea mai frecventă afecţiune a sânului, apare la femei tinere, de obicei fiind bilaterală, tumora fiind bine delimitată, de consistenţă elastică, mobilă. Deşi diagnosticul clinic este uşor de făcut, posibilitatea coexistenţei cu neoplasmul mamar impune efectuarea de investigaţii paraclinice, examenul histopatologic elucidând diagnosticul.

Ectazia canalelor galactofore, denumită şi mastita obliterantă, mastita cu celule plasmatice sau tumora varicocel a sânului, se traduce clinic printr-o tumoră retroareolară, de formă vermiculară, cu retracţia mamelonului şi secreţie seroasă sau serosangvinolentă. În canalele galactofore, dilatate şi inflamate, se acumulează detritusuri celulare şi lipide sub formă cristaloidă. Examenul citologic al secreţiei mamelonare evidenţiează prezenţa histocitelor.

Necroza adipoasă traumatică sau granulomul lipofagic, denumit de Em. Crăciun şi I. Făgărăşanu şi lipogranulomul benign, este o complicaţie a unui traumatism, care determină necroza ţesutului adipos din straturile superficiale ale sânului. Afecţiunea se caracterizează prin prezenţa unei tumori bine delimitate, dar însoţită de retracţie cutanată determinată de fibroza care urmează procesului necrotic. Diagnosticul diferenţial se bazează pe examenul histopatologic, care evidenţiază necroza grăsoasă.

În sfârşit, diagnosticul diferenţial se mai poate face cu infecţiile mamare cronice (mastita cronică, mastita TBC) sau cu o serie de afecţiuni mai rare (chistul hidatic, actinomicoza, sporotricoza), în care contextul clinic şi investigaţiile paraclinice vor tranşa diagnosticul.

Forme clinice

Boala Paget a sânului este de fapt un cancer intracanalicular, un carcinom al canalelor galactofore terminale, mamelonare, care iniţial se extinde spre tegumentele mamelonului şi areolei, producând leziuni eczematoase şi eroziune însoţite de prurit şi senzaţia de arsură, apoi se extinde în profunzime, manifestându-se ca o tumoră retroareolară, cu retracţia mamelonului. Mamografia evidenţiază infiltrarea canaliculară, iar examenul citologic al raclatului din mamelon poate decela prezenţa celulelor tumorale (133).

Scanned with OKEN Scanner

Mastita carcinomatoasă are o evoluţie rapidă şi gravă, sânul este mărit de volum în totalitate, are consistenţă dură şi este sensibil, caracterizată prin triada simptomatică: edem, înroşirea tegumentelor şi creşterea temperaturii. Ganglionii axilari sunt palpabili şi dureroşi.

Cancerul medular este o tumoră bine delimitată şi încapsulată, cu tegumentele deasupra leziunii înroşite, de consistenţă mai mică decât cea obişnuită.

Cancerul coloid se întâlneşte mai ales la femeile în vârstă şi se prezintă ca o formaţiune de dimensiuni mici, de consistenţă renitentă, toate varietăţile de cancer putând suferi o transformare coloidală. Prin puncţia tumorii se extrage un lichid gelatinos, caracteristic, a cărui natură exactă nu se cunoaşte.

Cancerul encefaloid apare în special la femeile tinere, având toate caracterele de malignitate; exceptând consistenţa, care este moale. Adenopatia axilară apare precoce, evoluţia fiind foarte rapidă. La examenul histopatologic se constată că tumora este formată numai din celule epiteliale canceroase, ţesutul conjunctiv lipsind complet, spre deosebire de altă formă clinică, schirul mamar, format în cea mai mare parte din ţesut fibros, elemetele epiteliale fiind foarte rare.

Schirul mamar apare la femei în vârstă, este o formă de proliferare fibroblastică, de reactivitte imunologică locală, cu evoluţie foarte lentă, caracteristică fiind tendinţa de retracţie continuă a ţesutului. Alte forme clinice mai rare sunt:

Cancerul prelungirii axilare a mamelei, care atrage peretele toracic de care se fixează, deoarece ţesutul gladular este puţin dezvoltat la acest nivel; *cancerul bilateral* foarte rar, în care singura manifestare clinică o constituie adenopatia axilară, leziunea mamară fiind discretă sau chiar imposibil de pus în evidenţă.

Cancerul mamar de sarcină şi lăuzie este o formă care se întâlneşte cu o frecvenţă destul de rară (1,4–2,8% sau 3 la 10 000 sarcini după Schmid H.H.), deoarece cancerul de sân apare de obicei când funcţia de procreaţie încetează. Raritatea afecţiunii, modificările morfologice ale sânului în sarcină şi faptul că investigaţiile paraclinice sunt fie neinterpretabile, fie contraindicate, datorită nocivităţii asupra produsului de concepţie, ridică probleme deosebite pentru diagnosticul precoce al afecţiunii. Părerea general admisă este că sarcina constituie un factor favorizant, fie că avantajează apariţia cancerului, fie că stimulează un cancer deja prezent, dar latent, prin excesul de tropi hipofizari şi de estrogeni, deşi acest punct de vedere nu este acceptat de unii speciliaşti. Deşi nuliparele prezintă mai frecvent neoplasm de sân în timpul sarcinii, multiparele fac forme mai grave. Cancerul de sân este cel mai frecvent în primele luni de sarcină. În ultimele luni apare excepţional, dar este foarte agresiv, ca şi în lăuzie, de altfel (157). Într-adevăr, lăuzia şi în special lactaţia sunt perioadele cele mai favorabile apariţiei cancerului mamar. Aceasta se explică prin excesul de prolactină secretată de hipofiza anterioară, care, în lumina ultimelor cercetări, constituie un factor favorizant important pentru cancerul de sân (145).

Cancerul mamar la bărbat este foarte rar, incidenţa acestuia nedepăşind 0,9% din neoplasmul obervat la femeie şi nu se întâlneşte decât în 0,2% din totalul cancerelor observate la bărbat (Morel I.). După Lilumjed (1963), în antecedentele celor cu cancer de sân se află fie orhită, o orhidectomie, o tumoră benignă a glandei mamare, fie un tratament radioterapic sau un tratament estrogenic pentru un cancer de prostată, deşi alţi autori nu găsec nici o legătură cu unele leziuni preexistente.

Scanned with OKEN Scanner

După J. Morel, cancerul de sân este frecvent întâlnit la cei trataţi de cancer de prostată. În privinţa patogenezei, în acest cazuri se pune problema dacă este un cancer postestrogenic sau o metastază a unui cancer primitiv prostatic.

Cancerul mamar la bărbat are o simptomalogie asemănătoare cu cea descrisă la femei, iar ca particularitate, în cazul evoluţiei sale, datorită dimensiunilor reduse ale glandei, invadează rapid muşchiul pectoral şi diseminează în ganglionii limfa-tici regionali.

Evoluţie, complicaţii

Odată constituită leziunea malignă, ea se extinde continuu, în evoluţia cancerului mamar existând 3 etape: locală, ganglionară şi etapa de metastazare sau de diseminare la distanţă.

I. Etapa locală. Iniţial, celulele neoplazice infiltrează ţesuturile în lungul canalelor şi a formaţiunilor fasciale, către grăsimea din jur, apoi se extinde către tegumente, de care aderă la început incomplet şi pe care le infiltrează până la ulcerare. Extensia în profunzime duce la invadarea fasciei retromamare şi a muşchiului pectoral, iar în cele din urmă chiar la invadarea peretelui toracic, forma cea mai avansată a evoluţiei locale a neoplasmului de sân.

II. Etapa ganglionară. A doua etapă este extensia regională, pe cale limfatică, calea principală fiind către ganglionii axilari, pentru cadranele externe. Limfaticele aferente ale axilei ajung la ganglionii supraclaviculari, la „ganglionul santinelă" situat la confluenţa venei jugulare interne cu vena subclaviculară. Tumorile situate în cadranul central sau în cele interne folosesc colectoarele limfatice care drenează în ganglionii mamari interni situaţi înapoia muşchilor intercostali din spaţiile 1–5 (401).

III. Etapa de diseminare la distanţă, de metastazare, este ultima etapă evolutivă a neoplasmului de sân. Cele mai frecvente metastaze se produc în special în sistemul osos, ficat, plămâni, creier, în această etapă eforturile terapeutice fiind ineficace. În metastazare, de o importanţă deosebită este angiogeneza (formarea de capilare noi din cele preexistente), care este implicată şi în creşterea locală şi invazia tumorală (326).

Tratamentul cancerului de sân

Tratament profilactic

Profilaxia cancerului mamar implică, în primul rând, evitarea factorilor de risc implicaţi în etiologia acestei afecţiuni. Astfel, cunoscut fiind faptul că neoplasmul apare mai frecvent la femeile care nu alăptează, eforturile medicului se vor îndrepta spre munca de convingere a viitoarelor mame, insistând asupra avantajelor alăptării la sân şi pledând pentru alimentaţia naturală a nou-născutului. La fel, se vor evita traumatismele mamare, mai ales a celor mici şi repetate şi traumatismele psihice, tratamentele hormonale intempestive şi dezordonate, în special cu estrogeni, ca şi expunerile prelungite, intense şi repetate la acţiunea razelor solare.

Educaţiei sanitare, educaţiei oncologice le revin, de asemenea, roluri de prim ordin, prin popularitatea metodei inspecţiei şi autoexaminării sânilor. O atenţie deosebită trebuie acordată femeilor din preajma menopauzei (între 55–65 ani) care

Scanned with OKEN Scanner

trebuie instruite şi convinse să recurgă la autoexaminarea corectă, periodică şi sistematică a sânilor.

Tot în scop profilactic, leziunile considerate precanceroase (mastoza chistică, papilomul intracanalicular) vor fi supravegheate periodic şi timp îndelungat, atât clinic, cât şi paraclinic (mamografie, ecografie etc.), asociind eventual şi tratament cu progesteron.

Tratament curativ

Tratamentul cancerului mamar prezintă o asociere particulară, în care chirurgia, radioterapia, hormonoterapia şi chiar imunoterapia oferă rezultatele cele mai bune, deşi conduita de urmat este dificil de precizat, existând metode de tratament variate după fiecare şcoală în parte. Indicaţia terapeutică trebuie să fie însă pluridisciplinară, individualizată şi strict adaptată fiecărui caz în parte, ţinând seama de biologia foarte complexă a cancerului mamar (401).

Tratamentul chirurgical, cu intenţia de radicalizare, constituie terapeutica de bază în cancerul mamar. Principiul radicalităţii constă din extirparea glandei mamare împreună cu tumora, a ţesutului perimamar, a tegumentelor de înveliş ale glandei, a căilor limfatice şi a principalelor grupe ganglionare regionale. Într-adevăr, ablaţia tumorii primitive şi eventual a metastazelor ganglionare axilare reduce masa tumorală şi implicit numărul celulelor tumorale. Prin reducerea numărului celulelor neoplazice, posibilităţile organismului de a le elimina prin mecanisme imune sunt mai mari şi, pe de altă parte, în aceste condiţii şi citostaticele pot fi mai eficiente.

Disecţia axilară (DA) face parte din tratamentul chirurgical clasic în cancerul mamar, fiind considerată cea mai fiabilă metodă de evaluare a stării ganglionilor. Într-adevăr ganglionii axilari constituie calea primară a drenajului limfatic, starea ganglionilor constituind un factor pronostic de mare importanţă.

Ganglionul „santinelă" (GS) reprezintă primul releu limfatic ganglionar spre care drenează tumora, starea acestuia certificând starea ganglionilor axilari. De notat că examinarea GS şi limfadenectomia santinelă au drept scop scăderea numărului DA (326).

Dintre numeroasele intervenţii propuse, trebuie reţinute următoarele tehnici chirurgicale:

1. *Operaţia Halsted*, obligatorie pentru tumorile aderente la muşchiul pectoral (T1b sau T2b) şi în toate cazurile în stadiul III (reconvertite terapeutic), fără a exclude posibilitatea folosirii acestei intervenţii şi în celelalte stadii incipiente I şi II (cu T1a sau T2a). Prin operaţia Halsted, se îndepărtează în bloc sînul, muşchii pectorali împreună cu complexul fascial şi ţesutul limfoganglionar axilar.

2. *Mastectomia tip Patey* constă în ridicarea sânului bolnav împreună cu fascia anterioară a muşchiului mare pectoral şi ţesutul limfoganglionar interpectoral şi axilar, suprimând micul pectoral, dar conservând muşchiul mare pectoral, fiind deci o mastectomie cu intenţie de radicalitate. Prin conservarea marelui pectoral funcţionalitatea braţului este mai bună, aspectul estetic este schimbat, dar are dezavantajul că nu permite o evidare corectă a ţesutului limfoganglionar interpectoral. Intervenţia este indicată în stadiile I şi II, dar numai pentru T1a şi T2a.

Se mai poate recurge şi la tehnica folosită la IOB, care constă în mamectomia radicală cu limfadenectomie pe cale axilo-transpectorală pe grupe ganglionare, cu ablaţia micului pectoral sau la mamectomia modificată (tehnica Chiricuţă), care

constă în crearea unui ecran muscular pretoracic prin himerizarea muşchiului pectoral, după evidarea limfoganglionară (400).

4. Pornind de la faptul că extensia procesului limfatic se produce pe un vast teritoriu, unii autori au propus o serie de intervenţii supraradicale, la care s-a renunţat însă pe parcurs:

– operaţia Handley constând din operaţia Halsted la care se asociază o dublă evidare ganglionară, axilară şi lanţul ganglionilor mamari interni;

– tripla evidare ganglionară (axilară, mamară internă şi supraclaviculară) asociată la operaţia Halsted, preconizată de Wangenstein;

– operaţia Urban, care constă din rezecţia în bloc a sânilor, muşchilor pectorali, ganglioni axilari, împreună cu un volet taracic cuprinzând coasta, muşchii intercostali, pleura parietală, vase şi ganglionii mamari interni, urmată de plastia peretelui toracic cu fascia liofilizată;

– operaţia Prudente, constând din dezarticulaţia interocapsulo-mamară toracică.

În sfârşit, amintim şi de intervenţiile limitate, contraindicate în stadiul actual al cunoştinţelor noastre: tumorectomia, rezecţiile sectoriale sau chiar mastectomia simplă urmată de iradierea ariilor ganglionare (tehnica Mc Whirter).

De subliniat că în prezenţa semnelor de evolutivitate sau PEV2 (semne inflamatorii limitate) sau PEV3 (mastita carcinomatoasă cu semne inflamatorii difuze) intervenţia chirurgicală este contraindicată (48).

Radioterapia are un rol important în tratamentul cancerului de sân, iradiaţiile fiind în funcţie de stadiul bolii. În formele operabile, se asociază la tratamenul chirurgical, iar la formele avansate, la chimioterapie şi hormonoterapie. În formele cu metastaze, radioterapia are un caracter paliativ.

Ca modalitate de iradiere se foloseşte röentgenoterapia a 250 kV, deci radiaţie convenţională, de energie mică, ce nu realizează decât foarte greu doza totală cu efect tumoricid, motiv pentru care se asociază cu telegammaterapie, telecobaltoterapia, fie preoperator, sau cel mai frecvent postoperator. Radioterapia postoperatorie vizează completarea acţiunii actului chirurgical, diminuând numărul celulelor tumorale, previne recidivele locale şi propagarea procesului neoplazic. Iradierea începe la 10–15 zile după intervenţie, ţinând 5–6 săptămâni, doza fiind de 3 500–4 000 r. Iradierea preoperatorie urmăreşte reducerea volumului tumorii, oprirea procesului evolutiv şi dezvoltarea proliferării conjunctive, care va reduce diseminarea vasculară şi limfatică. Doza de iradiere este de aproximativ 3 000 r, intervenţia chirurgicală urmând a se face la 10–30 de zile de la ultima şedinţă de iradiere.

Chimioterapia constituie o armă eficace în arsenalul terapeutic al cancerului de sân, fiind indicată sub formă de polichimioterapie, postoperatorie, ca şi în recidive şi metastaze. Curele de polichimioterapie se aplică secvenţial intensiv, intermitent şi prelungit, în medie la 3 săptămâni, timp necesar pntru refacerea ţesuturilor expuse la acţiunea toxică a citostaticelor, mai ales a ţesutului hematopoietic. O subliniere aparte merită asocierea, postoperator, a chimioterapiei şi radioterapiei. Dacă radioterapia vizează distrugerea celulelor tumorale rămase în regiunea operaţiei, chimioterapia distruge şi celulele neoplazice care au pătruns în circulaţia generală. Dezavantajul asocierii chimioterapiei cu radioterapia constă în acţiunea inhibitorie asupra hematopoiezei. Din acest considerent, pentru refacerea hematopoiezei se

Scanned with OKEN Scanner

recomandă o pauză de 30–45 zile între terminarea seriei de chimioterapie şi începerea radioterapiei.

Schemele de polichimioterapie folosite postoperator sunt numeroase şi cu grade variate de complexitate. Dintre acestea, o combinaţie recentă de droguri ar fi de reţinut: Vincristin urmat de asocierea de Ciclofosfamidă şi 5-fluorouracil, ca şi schema propusă de Şcoala de Oncologie din Bucureşti: Ciclofsofamida, 5-fluorouracil urmată de Metotrexat (antifolan). În ultimul timp, în cazurile de cancer de sân care nu răspund la chimioterapia combinată se foloseşte taxolul (paclitacelul) rata de răspuns la tratament fiind de 30%.

Hormonoterapia are la bază conceptul de hormonodependenţă a cancerului de sân, recurgându-se fie la o hormonoterapie aşa-zisa „aditivă", fie la o hormonoterapie aşa-zisă de „supresie" sau hormonoterapie antagonistă.

Hormonoterapia de adiţie, aditivă, este eficace, mai ales la recidivele locale şi în metastaze. Se utilizează progesteron, gestagene sau derivate de 17-hidroxiprogesteron. Androgenii (testosteronul), datorită posibilităţii de metabolizare în estrogeni şi efectelor masculinizante, se folosesc astăzi din ce în ce mi puţin, ca şi estrogenii (dietilstilbestrol, etinilestradiol), dat fiind numeroasele efecte secundare (hipercalciurie, accidente tromboembolice, retenţie lichidiană). Tot datorită efectelor secundare, în special metabolice, şi corticoizii folosiţi pe scară largă pentru activitatea antitumorală asociaţi la polichimioterapie trebuie administraţi cu prudenţă. În sfârşit, pentru inhibiţia prolactinei, se poate recurge la administrarea de bromergocriptină (401).

Hormonoterapia de supresie. Principalele surse naturale de estrogeni (ovarele, suprarenalele şi chiar hipofiza anterioară) pot fi suprimate pe cale radiologică sau chirurgicală, noţiunea de chirurgie endocrină în cancerul mamar fiind, după Dargent, coroborate cu aceea de hormonodependenţă.

Castrarea sau ooforectomia este curent indicată la femeile în plină activitate genitală sau când menopauza este de dată recentă, în primii 2 ani de la instalarea acesteia în cazul în care castrarea profilactică de „principiu" nu şi-a dovedit eficacitatea. Uniunea Medicală Canadiană recomandă chiar să se renunţe la această metodă. Castrarea terapeutică este utilă în recidive şi mai ales în metastazele osoase, unde se obţin rezultate spectaculoase. Pentru efectul imediat asupra durerilor la metastazele osoase, se preferă castrarea chirurgicală, castrarea prin iradiere fiind recomandată pentru cazurile la care se prevede un risc operator crescut (374). În prezent se utilizează în acelaşi scop antagoniştii şi agoniştii de GnRH (Zoladex, Decapeptyl, Diphereline) care suprimă temporar activitatea gonadică, determinând o castrare tranzitorie.

Suprarenalectomia bilaterală, ca şi hipofizectomia rezervată pentru metastaze, sunt metode aproape abandonate astăzi, prin punerea la punct a substanţelor care pot realiza o suprarenalectomie medicamentoasă eficientă ca aminoglutimida, substanţă care poate bloca sinteza de corticoizi şi care se administrează în asociaţie cu Dexametazona.

Hormonoterapie antagonistă. Antiestrogenii nesteroidici de tipul Tamoxifenului constituie o achiziţie importantă în tratamentul cancerului mamar, având capacitatea de a se fixa competitiv pe receptori estrogenici citoplasmatici şi împiedicând, astfel, efectul stimulator al estrogenilor asupra diviziunii celulelor neoplazice. Dozele uzuale

Scanned with OKEN Scanner

sunt de 20–30 mg zilnic, timp îndelungat (luni sau chiar ani), iar indicaţiile principale sunt femeile nulipare în postmenopauză, castrate radiologic sau chirurgical şi la care, dacă a fost posibil, s-a constatat prezenţa receptorilor celulari pentru estrogeni. Antagonizarea prolactinei se obţine prin utilizarea bromergocriptinei, antagonizarea factorilor de creştere se obţine prin utilizarea analogilor sintetici de somatostatin ca BIM-23 014, iar antagoniştii bombesinelor (B 850-35) acţionează competitiv pe receptori (Chiovschi, 1995).

După D. Ciurescu, M. Moga şi colab. (2007), indicaţiile actuale de tratament al cancerului de sân trebuie să ţină cont în primul rând de gradul de **hormonosensibilitate**. Din acest punct de vedere, se descriu trei categorii:

– tumori endocrinoresponsive reprezentate de tumorile care exprimă receptori pentru hormoni steroidieni, detectaţi prin imunohistochimie, metodă modernă de diagnosticare. Această categorie are de obicei Er + şi/sau PgR +. Prin imunohistochimie, valorile sunt mai mari de 10%. La această categorie, tratamentul hormonal este obligatoriu, uneori hormonoterapia fiind singura opţiune terapeutică;

– tumori endocrinoresponsive, caracterizate prin lipsa nivelelor detectabile de receptori hormonali;

– tumori cu status hormonal incert, reprezentate de tumori la care expresia imunohistochimică a receptorilor hormonali ER este cuprinsă între 1 şi 10%. Această situaţie este de obicei asociată şi cu lipsa de PgR, iar numărul de ganglioni invadaţi este mare.

Hormonoterapia în cancerul de sân are ca punct de plecare trei direcţii mari de acţiune, caracterizate prin interacţiunea cu căile de sensibilizare intracelulară ale ER:

– antagonizarea funcţiei ER prin legare competitivă, ca antiestrogenii puri şi SERM (selective estrogen-receptor modulators), ca Tamoxifen, Raloxifen şi alţi derivaţi (Torimifen, Droloxifen etc.)

– downreglarea ER prin intermediul antiestrogenilor puri, ca Fulverstrant, care are capacitatea de a fi eficient în tumorile rezistente la Tamoxifen

– reducerea nivelului de estrogeni prin ablaţie ovariană şi prin supresie ovariană folosind agonişti de LHRH (Triptorelin, Goserelin etc.) sau inhibitori de aromatază (Anastrozol, Letrozol etc.).

Tendinţa actuală este de a începe supresia ovariană cu agonişti de LHRH înainte de debutul chimioterapiei, pentru protejarea ovarelor, care sunt astfel inhibate şi ferite de efectele adverse ale chimioterapiei (74)

Imunoterapia întăreşte mecanismele naturale de apărare ale organismului, stimularea prin vaccin BCG preconizată de G. Mathé dând rezultate încurajatoare, promiţătoare. Cât priveşte tratamentul în unele forme clinice particulare, cancerul mamar evoluând în timpul sarcinii, pune probleme deosebite, spre deosebire de oncologi, obstetricianul privind problema şi din punct de vedere al fătului, nu numai al mamei. Tratamentul în această formă clinică trebuie individualizat, atât în raport cu momentul apariţiei în timpul sarcinii, cât şi în stadiul clinic. Astfel, în sarcina puţin avansată, înainte deci de viabilitatea fătului, se indică rezolvarea cât mai rapidă şi completă a tumorii, întreruperea terapeutică a sarcinii, urmată sau nu de iradiere, interesul mamei având deci, prioritate. În perioada de viabilitate ipotetică a fătului (săptămânile 28–34) la primipare, după mamectomie, sarcina ar putea fi lăsată să mai evolueze câteva săptămâni în caz de dorinţă expresă a mamei şi copil dorit,

Scanned with OKEN Scanner

după care să se evacueze prin operaţie cezariană, cu această ocazie efectuându-se şi castrarea chirurgicală.

În perioada de viabililitate sigură a fătului (după 34 săptămâni), se recomandă rezolvarea într-un singur timp a cazului, constând din mastectomie asociată cu operaţia cezariană şi castrare chirurgicală, urmată de radioterapie şi chimioterapie, după schemele obişnuite (157).

În sfârşit, cancerul de sân la bărbat se tratează ca şi cel la femei, respectând indicaţiile de stadii clinice.

Cât priveşte **tratamentul pe stadii,** stadiul 0, cancerul „in situ" descoperit la mamografie (cu microcalcificări sau imagini stelare), beneficiază doar de tratament chirurgical, operaţia Patey sau mastectomia simplă urmată de radioterapie (tehnica Mc Whirter), singura indicaţie a unei intervenţii limitate. Rezultatele sunt favorabile în 80–90% din cazuri, fără recidive la 10 ani (48).

În *stadiile I şi II* în care este vorba de leziuni cu un diametru de până la 5 cm şi fără adenopatie regională sau cu adenopatie mobilă, clinic invadată sau nu, după Şcoala de Oncologie din Bucureşti, indicaţia iniţială este chirurgicală, recurgându-se la rezecţia sectorială a glandei mamare cu examen histopatologic intraoperator al tumorii în scopul stabilirii diagnosticului de certitudine. Extinderea intervenţiei este în funcţie de raporturile tumorii cu muşchiul marele pectoral dacă tumora este mobilă faţă de muşchi (deci T1a sau T2a), se recomandă operaţia Patey, iar dacă tumora este aderentă la muochiul marele pectoral (T1a sau T2a) se indică operaţia Halsted.

Conduita următoare este în funcţie de absenţa sau prezenţa metastazelor ganglionare. În absenţa acestora, bolnavele vor fi expuse la controale periodice timp de minimum 10 ani, fără nici un fel de tratament. Dacă se constată prezenţa metastazelor ganglionare şi dacă numărul ganglionilor afectaţi este până la 3, se va proceda la iradiere postoperatorie. În siuaţia în care numărul gaglionilor invadaţi este peste trei, tratamentul este complex: radioterapie, castrare chirurgicală sau radiologică la cele în activitate genitală sau în menopauză recentă, hormonoterapia antagonistă (tamoxifen timp de cel puţin 1 an) şi polichimioterapie secvenţială (10–12 cure cu pauză 3–4 săptămâni între cure).

În *stadiul III*, se încearcă reconvertirea cazurilor prin iradiere, supresia funcţiei ovariene prin castrare, hormonoterapie antagonistă cu Tamoxifen. Dacă s-a reuşit reconvertirea cazului, la 4–5 săptămâni de la terminarea iradierii se practică operaţia Halsted, urmată de chimioterapie aditivă. Cazurile care nu au putut fi reconvertite vor fi supuse în continuare la polichimioterapie timp de 13–28 luni.

Stadiul IV. Tratamentul nu are decât un caracter paliativ, bazându-se pe polichimioterapie, hormonoterapie şi eventual imunoterapie (401).

Rezultate şi prognostic

În stadiul I supravieţuirile peste 5 ani ating 80%, în stadiul II 40%, ca în stadiul III procentul supravieţuitorilor peste 5 ani să atingă doar 10–15% din cazuri, stadiul clinic fiind deci un important factor de prognostic: cu cât stadiul este mai avansat, cu atât prognosticul este mai nefavorabil. Alte elemente de prognostic nefavorabil sunt dezvoltarea rapidă a volumului tumorii (cele din cadranele interne şi cadranul central dau mai frecvent metastaze), vârsta tumorii, sarcina şi, mai ales, starea

Scanned with OKEN Scanner

ganglionilor axilari (cu cât numărul ganglionilor invadaţi este mai mare, cu atât prognosticul este mai rezervat).

În încheiere, câteva considerente despre tratamentul cancerului de sân în viitor.

Începând din anul 1980, tratamentul standard al cancerului de sân T_1–T_2 3 cm şi N 0–N 1 este conservator, tumorectomie şi chiuretaj axilar urmat de iradiere. Între 1980–1987, procentajul tratamentului conservator a crescut regulat, pentru a atinge aproximativ 50% din bolnavele de cancer la sân, datorită în primul rând diagnosticului precoce. Tratamentul conservator permite obţinerea de 80% supravieţuiri peste 10 ani, cu rezultate estetice bune sau excelente în majoritatea cazurilor. Nu trebuie uitat însă că o reşută, o recădere locală, se poate produce chiar şi după 10 ani, sau chiar un cancer contralateral. În caz de eşec local, mastectomia rămâne tratamentul clasic. Se speră ca în anii următori, la 2/3 din femei să se poată conserva sânul, cu condiţia unui diagnostic precoce. Este clar astăzi că în formele precoce cancerul de sân este înainte de toate o maladie loco-regională şi nu sistemică (Gerard I. şi colaboratorii).

În concluzie, cancerul genito-mamar nu mai trebuie considerat astăzi ca o fatalitate, diagnosticul în stadiile precoce ale bolii conduce la vindecarea definitivă a afecţiunii, datorită mijloacelor moderne şi multiple pe care medicina le are în prezent la dispoziţie.

În diagnosticul precoce al cancerului genito-mamar chezăşia vindecării definitive aparţine educaţiei oncologice a populaţiei (în sensul cunoaşterii elementelor principale pentru autodepistare şi a prezentării la acţiunile de depistare) şi educaţiei oncologice a medicilor.

V. Mola hidatiformă. Corioepiteliomul

Sarcina cu molă este o afecţiune, al cărui simptom precoce şi constant este hemoragia care acompaniază mola, în toate stadiile evoluţiei sale.

Definiţie. Este o maladie a oului, caracterizată prin degenerescenţa chistică a vilozităţilor choriale.

Terminologie. Mola hidatiformă este încadrată în grupul mare al bolilor de trofoblast, face parte din boala trofoblastică gestaţională nemetastazantă. Aproximativ 5% din cazurile de boală trofoblastică nemetastazantă pot degenera, determinând boala trofoblastică metastazantă.

Boala trofoblastică gestaţională este cunoscută clasic sub forma a trei entităţi clinice, care pot evolua însă imperceptibil de la o formă la alta: mola hidatiformă, mola invazivă şi corioepiteliomul.

Astăzi este stabilit clar că boala trofoblastică gestaţională poate fi urmarea unei sarcini normale, a unui avort sau a unei sarcini ectopice.

Incidenţa. Incidenţa variază mult de la o regiune la alta, frecvenţa cea mai mare constatându-se în ţările din sud-estul Asiei, de 10-20 de ori mai mare decât în ţările din Europa şi America: 1/200 de naşteri în Filipine, 1/250 în China, 1/85 în Indonezia, 1/522 în Japonia, 1/1500 de naşteri în SUA, 1/1300 în Norvegia, 1/1000 în Franţa.

Scanned with OKEN Scanner

1. Boala trofoblastică nemetastazantă
- 1.1. Mola hidatiformă
- 1.2. Boala trofoblastică persistentă (peste 8 săptămâni de la evacuare)
- 1.3. Mola invazivă
- 1.4. Coriocarcinomul localizat la uter

2. Boala trofoblastică metastazantă
- 2.1. Cu risc mic
  - durată scurtă (sub 4 luni)
  - titru HCG sub 100 000 μi/24 de ore
  - metastaze vaginale şi/sau pulmonare
- 2.2. Cu risc intermediar
  - durată lungă (peste 4 luni)
  - titru HCG peste 100 000 μi/24 de ore
  - metastaze (cu excepţia SNC şi ficat)
- 2.3. Cu risc mare
  - metastaze în SNC sau ficat

Clasificarea bolii trofoblastice gestaţionale (după J.L. Lewis).

În ţara noastră, incidenţa este de 1/1750 de naşteri (37).

Etiopatogenie. Etiopatogenia molei hidatiforme nu este pe deplin elucidată, în decursul anilor incriminându-se:
- cauze virale;
- cauze genetice;
- cauze imunologice;
- disfuncţii hormonale.

Dintre factorii de risc, se menţionează:
- vârsta mamei (peste 35 de ani);
- multigestaţia şi multiparitatea;
- factorii rasiali (predominanţa la rasa galbenă);
- alimentaţia (proteine vegetale) etc.

Se admite ca **patogenie,** că ar fi vorba de o alterare primitivă a epiteliului vilozităţilor sau de o anomalie de secreţie a trofoblastului proliferat. Aceasta conduce la o hipersecreţie de gonadotropine coriale, ce stă la originea chistelor luteinice de ovar.

Mecanismul sângerării în mola hidatiformă:
- în timpul sarcinii există hemoragii mai mult sau mai puţin abundente, neregulate, fără caracter tipic, indolore, produse prin invadarea vaselor sanguine. Ceea ce frapează, este faptul că aceste hemoragii persistă fără ca avortul să survină;
- în momentul avortului molar, hemoragia este foarte abundentă, mecanismul avortului molar nefiind identic cu cel al avortului din sarcina normală: decolarea în bloc este imposibilă, deoarece nu se face o decolare propriu-zisă, ci numai o smulgere a veziculelor, vasele rămânând deschise, hemoragia continuă;
- hemoragiile care survin după evacuarea uterului marchează transformarea într-un corioepiteliom sau persistenţa unei activităţi molare intrauterine.

Scanned with OKEN Scanner

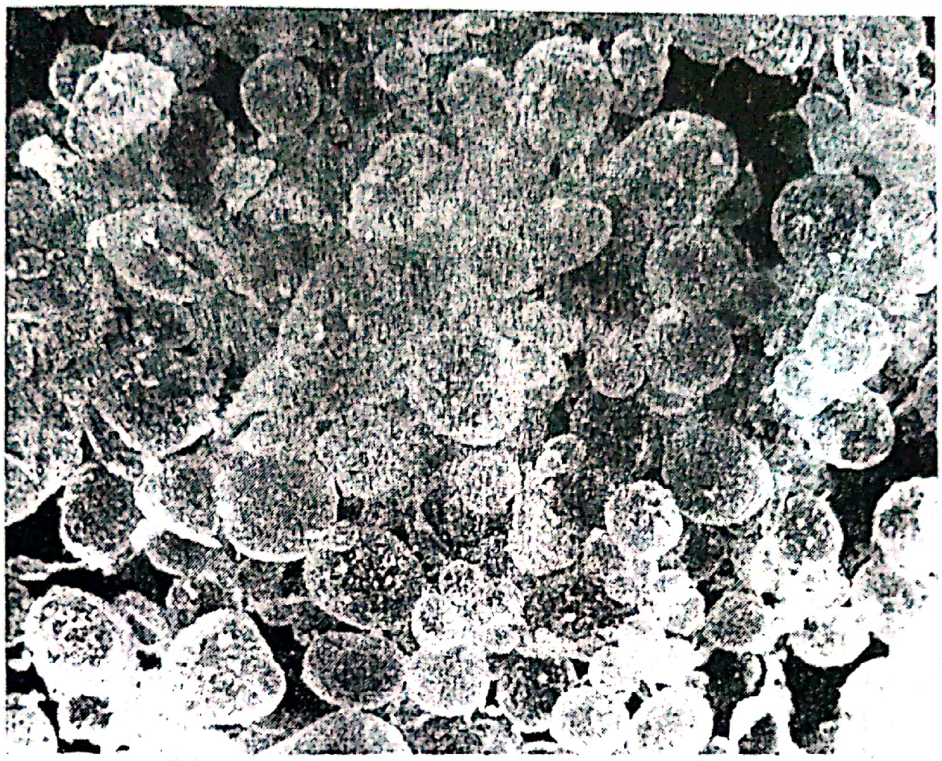


Fig. 64. Mola hidatiformă (după D. Alessandrescu).

Anatomie patologică. *Macroscopic.* Când oul este alterat în întregime (întreaga placentă este degenerată) – mola totală, mola se prezintă sub forma unei aglutinări de vezicule translucide, unite prin pediculi de lungimi variabile (aspect de ciorchine de struguri) şi având ca suport o masă cărnoasă centrală (fig. 64).

În mola parţială (degenerescenţa molară debutând tardiv sau neatingând oul în totalitate, o parte variabilă din placentă rămânând sănătoasă) tumora poate fi embrionată, embrionul fiind atrofiat şi mort. Excepţional însă se poate constata un embrion viu şi viabil (1).

Microscopic. Degenerescenţa vilozităţii se traduce prin:

- absenţa vascularizaţiei;
- proliferarea trofoblastului;
- o distrofie a ţesutului conjunctiv cu edem al stromei (108).

Cât priveşte caduca, aceasta prezintă leziuni de endometrită care ar favoriza, după unii autori, apariţia molei, alături de elementul patologic ovular al vilozităţii.

Caduca este subţiată pe alocuri, invadată de mase celulare proliferate, provenind din învelişul epitelial al vilozităţilor bolnave.

Masele celulare proliferate, provenite din învelişul epitelial al vilozităţilor bolnave, pot distruge caduca şi pătrund chiar în peretele uterin, insinuându-se între fibrele musculare, invadând vasele. Este cazul molei disecante sau distructive, în care mola are un caracter invadant, disecând fibrele miometrului, ajungând subseros sau chiar perforând peretele uterin.

Prin antrenarea vilozităţilor degenerate în circulaţie, se pot produce metastaze (vaginale, pulmonare etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Simptomatologie. *Diagnostic pozitiv.* Diagnosticul clinic este dificil, mola prezentându-se ca o sarcină anormală, în care se asociază două ordine de sindroame:

1. un sindrom toxic – gravida prezentând vărsături gravidice, adesea rebele la tratament, simptomele de disgravidie emetizantă fiind mai intense ca într-o sarcină normală;

2. un sindrom hemoragic, constând din hemoragii spontane, capricioase, de abundenţă variabilă; sângele este roşu, mai mult sau mai puţin striat cu cheaguri, uneori eliminându-se şi vezicule molare, semn considerat patognomonic.

Examenul genital va descoperi:

- un uter mult mai mare în raport cu vârsta sarcinii, creşterea în volum făcându-se în pusee („uter în armonică, în acordeon");
- absenţa semnelor de viabilitate fetală;
- uneori, perceperea de chiste ovariene bilaterale (365).

Examenele paraclinice constau în:

a. numai dozarea biologică a hormonilor corionici (HCG) va confirma diagnosticul, titrurile de HCG fiind foarte ridicate: 80000 – 100000 UI/24 de ore, putând depăşi chiar 400.000 UI/24 de ore;

b. ultrasonografia, care arată imaginea tipică de „fulgi de nea" (imaginea sonografică a veziculelor molare) care ocupă întreaga cavitate uterină.

Forme clinice. În afară de forma clasică (forma completă), care este mult mai frecventă, sunt formele mono- sau oligosimptomatice: forme hemoragice, forme toxice, forme renale, forme icterice, forme nervoase, forme hipertrofice (hidramnios), forme atrofice.

Diagnostic diferenţial. Diagnosticul diferenţial va fi făcut cu:

- avortul şi sarcina extrauterină, cauze de sângerări în primul trimestru de sarcină;
- disgravidia de prim trimestru;
- hidramniosul, sarcina gemelară;
- tumori chistice de ovar sau tumori uterine etc.

Sindromul toxic, sindromul hemoragic, examenul genital, ultrasonografia, dar în special dozarea biologică a HCG, vor tranşa diagnosticul.

a. Evoluţia imediată. Mola evoluează, în general, spre avortul molar, fiind expulzată între a 3-a şi a 5-a lună de sarcină, sau mai târziu.

Avortul molar are mai multe caracteristici:

- este foarte hemoragic, de unde necesitatea unei reanimări intensive şi a unei supravegheri atente, cu spitalizare obligatorie,
- este fragmentar şi incomplet, de unde o revizuire uterină sistematică.

În cazul de molă parţială, deşi în general embrionul este atrofiat şi mort, excepţional se poate găsi un embrion viu şi viabil şi se citează cazul chirurgului Béclard, care s-a născut dintr-o sarcină molară (1).

b. Evoluţia ulterioară. În majoritatea cazurilor, se asistă la o coborâre rapidă a nivelului hormonal, negativitatea fiind atinsă în câteva săptămâni după evacuarea uterină. Sarcinile ulterioare vor fi adesea normale, recidiva fiind excepţională.

Evoluţia ulterioară este însă dominată de pericolul degenerării molei într-un corioepiteliom (tumoră malignă secretantă), rară dar de gravitate extremă, pericolul acestei degenerări existând timp de doi ani după eliminarea molei

Scanned with OKEN Scanner

Corioepiteliomul se va suspecta în faţa următorului tablou:
- alterarea stării generale;
- persistenţa metroragiilor;
- persistenţa unui uter moale, cu col deschis;
- persistenţa chistelor bilaterale;
- creşterea titrului HCG, peste 500000 – 1000000 UI/24 h.

Chiuretajul biopsic recoltează materialul, examenul histopatologic confirmând diagnosticul: dezorganizarea structurală a vilozităţii, prezenţa mitozelor anormale şi a nucleilor monstruoşi.

Evoluţia corioepiteliomului este foarte gravă şi rapidă, cu metastaze în vulvă, vagin, plămân, creier, oase, dar tratamentul instituit astăzi (chimioterapia), conduce la vindecarea integrală.

Conduită. În tratamentul molei hidatiforme, se va ţine cont de vârstă şi paritate.

La femeile sub 35-40 de ani şi sarcini mici, conduita este următoarea:
- evacuarea uterină prin chiuretaj uterin sau mai indicat prin aspiraţie sub control ecografic şi sub scutul antibioticelor. Aspiraţia este metoda de evacuare mai puţin traumatizantă, iar eficacitatea ei este identică cu a celorlalte metode;
- în sarcinile mai mari, de 5-6 luni, se va recurge la evacuarea uterină prin histerectomie;
- utilizarea perfuziilor ocitocice sau a prostaglandinei pentru evacuarea cavităţii uterine este controversată: unii autori le practică cu succes (M.I. Sultan, 1978; I. Ulbrich, 1978), alţii consideră că sunt periculoase, datorită riscului emboliei cu ţesut trofoblastic, datorită contracţiilor uterine (D. Querllu, 1986);
- unii autori recomandă: după evacuarea cavităţii uterine, chimioterapie profilactică obligatorie, metotrexat, 20-25 mg/zi, timp de 5 zile.

După vârsta de 35-40 de ani, la femeile cu mai mulţi copii, Hammond recomandă histerectomie totală urmată de chimioterapie cu agent unic (metotrexat, care dă rezultate superioare, prevenind degenerescenţa molei).

În tratamentul corioepiteliomului, la femeile în plină activitate sexuală, se recurge la tratament cu metotrexat:
- 15-30 mg/zi – 5 zile;
- pauză 7 zile;
- 15-30 mg/zi, încă 5 zile.

În total, la 2-3 săptămâni se administrează 125 mg, până la apariţia semnelor toxice şi sub supravegherea evoluţiei prin dozările RIA de HCG, care trebuie să se negativeze.

Când corioepiteliomul este rezistent la metotrexat, se recurge la polichimioterapie, asociind 3-4 chimioterapice:
- metotrexat, 12-15 mg/zi, i.m. – 5 zile;
- actinomycin D, 350-500 mg/zi, i.v. – 5 zile;
- clorombucil, 8-10 mg/5 zile (sau Vincristin) – 5 zile;
- ciclofosfamidă, 200-250 mg. i.v. – 5 zile.

Cura se repetă la interval de 14 zile, de 2-3 ori, în funcţie de curba de eliminare a HCG şi de evoluţia clinică.

După vârsta de 35-40 de ani, se recomandă histerectomia şi tratament cu chimioterapice.

În general, chirurgia este rezervată la două situaţii precise: complicaţiile acute şi tumorile chimiorezistente.

Scanned with OKEN Scanner

În cazurile severe, se va recurge la schema preconizată de Bagshawe, care va da cele mai bune rezultate:

- VPIG sau Etoposid 100 mg/zi, 8 zile în perfuzie rapidă;
- hidroxium, vincristin, metotrexat, acid folic, ciclofosfamidă.

De o deosebită importanţă este dispensarizarea cazurilor de molă hidatiformă, care este obligatorie:

- dozarea săptămânală a HCG până la scăderea titrului sub 500 u.i. în urină sau 5 u.i./ml plasmă;
- dozarea titrului seric al HCG lunar până la 1 an, la 2 luni în al doilea an şi la 6 luni în al treilea (unii autori preconizează dispensarizarea timp de 5 ani);
- examen ginecologic lunar până la remisiunea completă şi apoi timp de 3 ani, la 3-4 luni;
- evitarea unei noi sarcini timp de cel puţin 2 ani de la evacuarea molei; contracepţia nu va fi făcută prin DIU sau prin contracepţie orală, care pot creşte riscul degenerescenţei molare (37).

Prognostic. Prognosticul molei hidatiforme este favorabil, cu vindecarea în peste 90% din cazurile corect diagnosticate, tratate şi dispensarizate, dar este rezervat în cazurile incorect tratate.

VI. Influenţe hormonale la nivelul cavităţii bucale. Gingivitele, parodontopatiile. Conceptul de imunoendocrinologie

Paralelismul funcţional al mucoaselor organismului uman în contextul influenţei hormonale asupra parodonţiului în diferitele epoci ale vieţii femeii.

Există astăzi o accepţiune tot mai largă, potrivit căreia mucoasele bucale exprimă – bineînţeles, prin modalităţi reacţionale specifice, multe din situaţiile generale ale organismului.

Dacă reflectarea unor stări de boală (diabet, febre eruptive, avitaminoze, afecţiuni hepatice etc.) este de mai multă vreme cunoscută şi folosită în scop de diagnostic, relativ mai recentă este evidenţeierea participării părţilor moi ale cavităţii bucale în ciclurile biologice ale organismului. Mai mult, prin prisma biologiei integraliste, se pare că toate membranele mucoasei din corpul uman, în pofida lipsei de continuitate, beneficiază de un anumit sincronism în direcţia amintită. El ar alcătui un ansamblu, un exemplu viu din ceea ce se înţelege astăzi prin „sistem funcţional", unitate dinamic integrată între funcţie şi suportul ei material.

În orice caz, mai bine observată şi respectiv argumentată este concordanţa dintre mucoasa cavităţii bucale şi cea a căilor genitale. Dacă aceasta din urmă este sediul transformărilor legate de ciclurile reproductive, prima reproduce la o scară mai redusă, dar fidel, periodicitatea acestor fenomene.

Ce putem spune despre paralelismul funcţional al mucoaselor vaginale şi bucale? În primul rând, că mucoasa cavităţii bucale (şi desigur, patul subiacent) urmăreşte

biologia ciclică a organismului feminin, reproduce, cu alte cuvinte, momentele esenţiale ale maturizării sexuale (pubertatea), ciclurile reproducătoare (menstruaţia) şi încetarea acestora (menopauza).

Într-adevăr, gingia reacţionează la fenomenele endocrine fiziologice – cum arată Ygostino (1950), Gibb şi Bradley (1964), Lin (1967) şi alţi autori, precum şi la toate modificările metabolismului în organism. Aceste influenţe hormonale sunt dovedite şi lămurite în special în ceea ce priveşte hormonii sexuali. Modificările gingivale sunt foarte frecvente în timpul pubertăţii, atât la fete cât şi la băieţi. Mucoasa bucală este supusă fenomenelor ciclice la femeie tot timpul vieţii sale genitale şi influenţa hormonilor sexuali se reflectă mai ales în modificările hiperplazice ale gingiei în timpul sarcinii, aşa cum au demonstrat Lindhe şi Coll (1969).

În etiologia mai puţin cunoscută a acestor modificări li se acordă un rol important estrogenilor, care joacă un rol nu numai la nivelul formaţiunilor epiteliale, dar favorizează în egală măsură şi permeabilitatea tisulară – modificând ritmul cantitativ şi calitativ al vascularizaţiei, producând proliferarea ţesutului conjunctiv.

Sub influenţa acestor hormoni, factorii exogeni şi factorii locali iritativi prezintă o importanţă deosebită în etiopatogenia leziunilor. Adesea, o uşoară modificare a vascularizaţiei parodonţiului, a cărei cauză este hormonală, poate induce acţiunea acestor factori exogeni şi declanşarea leziunii iniţiale. Toate aceste efecte se coordonează în ordine histopatologică, determinând o acţiune de ansamblu ce duce la leziuni ale gingiei şi paradonţiului.

Vom prezenta, succint, această acţiune hormonală în diferite epoci ale vieţii, când ea este susceptibilă de a provoca diverse leziuni, îndeosebi alterări gingivale.

În perioada pubertăţii, tinerii veniţi la consultaţie pentru îngroşarae inestetică a gingiei marginale, gingivoragii prezintă aceste hiperplazii tisulare hemoragice sau nehemoragice, localizate, în special, în regiunea anterioară gingivală a maxilarului superior. Această formă fibroasă tipică de gingivită hiperplazică juvenilă descrisă de Chaput, a fost numită, de asemenea, „hiperplazie gingivală de pubertate". Aceste exuberanţe papilare gingivale pot apărea şi înainte de pubertate, pot persista mai multe luni sau mai mulţi ani şi regresează spontan, pentru a se stabiliza la anii adultului, fără tratament. De notat că plastiile gingivale constând din excizia chirurgicală a acestor hiperplazii sunt supuse eşecului. Recidivele ce apar semnalează etiologia hormonală.

Modificările hormonale în cursul ciclului menstrual constau într-o cheratinizare şi descuamare mărită, în raport cu variaţiile procentului de estrogeni din cursul ciclului. După unii autori, se observă, la anumite tinere femei, puţin timp înainte de menstruaţie, o exacerbare a leziunilor cronice gingivale. Ea se traduce printr-o inflamaţie dureroasă şi un aspect eritematos al gingiei marginale cu hiperplazia ţesutului conjunctiv, congestie, fragilitate vasculară, uneori hemoragii, leziuni herpetiforme.

Epiteliul pavimentos ce căptuşeşte ambele cavităţi posedă similitudini fizionomice şi dinamice dependente de stimuli hormonali. Aceste reacţii tisulare de la nivelul parodonţiului superficial dispar după perioada menstruală. Reapariţia regulată şi ritmică a acestor leziuni, urmată de dispariţia regulată şi ritmică a semnelor a permis stabilirea unui raport între aceste leziuni şi ciclul menstrual. Etiologia este hormonală.

Scanned with OKEN Scanner

De notat că un ciclu neregulat nu exclude apariţia lor. Astfel, Chaput raportează vindecarea unei gingivite ciclice tenace la o tânără femeie prin injectarea de androgeni după studiul frotiurilor vaginale.

Delhos (1962) evidenţiază în cavitatea bucală semnele fazelor proliferative şi secretoare ale ciclului menstrual.

Dar el este prudent atunci când se pune problema unei eventuale utilizări a citologiei cavităţii bucale în vederea diagnosticării statusului hormonal. Parametrii biologici ai regiunii sunt diferiţi: curba indicilor cariopicnotici, cea a indicilor mitotici ş. a. sunt considerabil mai plate decât cele înregistrate prin colpocitologie. De aici, părerile că citologia orală nu este prea adecvată pentru diagnosticul hormonal în ginecologie. Impulsul hormonal acţionează mai degrabă în direcţia schimbării configuraţiei celulare decât în cea a proliferării şi regresiunii ţesutului epitelial.

Epiteliul pavimentos resimte în mod particular influenţa hormonilor sexuali feminini.

Estrogenii stimulează mitozele şi maturaţia celulară.

Cum însă producerea de estrogeni este dependentă de titrul hormonului foliculino-stimulator hipofizar (FSH), este mai corect a considera ambele substanţe responsabile de acţiunile preconizate. Efectul estrogenilor la nivelul celulelor ţine, mai întâi, de fosforilare şi defosforilare – procese chimice ce permit hormonilor trecerea prin membrană. Aceştia pot acţiona şi în citoplasmă, modificând concentraţia de enzime specifice prin inducţia sau regresia sintezei lor. Pot dezvolta şi o acţiune enzimatică directă, cu eliminarea de acetilcolină, care, la rândul ei, produce vasodilataţie, în special în zona genitală. Acelaşi fenomen, vasodilataţia, produs la nivelul capilarelor, are ca urmare creşterea permeabilităţii şi inhibiţia organismului. Modificările pe care le produc la nivelul membranei celulare pot avea ca urmare o redistribuire a electroliţilor. Hormonii amintiţi pot interveni şi asupra neuronilor centrilor nervoşi, modificându-le reactivitatea (Maurizio, Dellapine, Reami ş.a.). Progesteronul pare să susţină epiteliul atrofic.

Acţiunea celor două tipuri de hormoni trebuie înţeleasă ca desfăşurându-se în continuare, şi pare evident că o mucoasă bucală estrogenizată este mult mai sensibilă la o concentraţie crescută de progesteron decât vaginul. Perturbările generale metabolice şi endocrine specifice vârstei scad rezistenţa, schimbând în felul acesta şi răspunsul inflamatori al ţesutului gingival al iritaţiei locale. Acest rezultat este în acord cu efectele crescânde ale gingivitelor necrotice ce au fost observate de unii autori la pacientele nou menstruate în timpul perioadelor de stress.

Rezistenţa scăzută poate, de asemenea, să se combine cu placa bacteriană, cu alţi factori locali de iritaţie şi permeabilitate crescută a substanţelor de bază ale ţesuturilor conexe, pentru a permite o penetraţie mai uşoară a enzimelor şi toxinelor bacteriene în ţesuturile gingivale principale. Rezultatul este răspunsul inflamator gingival mai pronunţat. Totuşi, s-a mai demonstrat că, dacă factorii de iritaţie locală pot fi eliminaţi, sănătatea ţesuturilor gingivale poate fi îmbunătăţită, şi de cele mai multe ori, menţinută de-a lungul perioadei menstruale. De aceea, schimbările ţesuturilor gingivale observate în timpul menstruaţiei sunt similare ca natură cu acelea observate în gingivitele de la femeia gravidă.

În consecinţă, menstruaţia trebuie considerată ca un factor de modificare în patogeneza bolilor gingivale. Menstruaţia nu cauzează gingivite, dar provoacă un

Scanned with OKEN Scanner

răspuns mai pronunţat în ţesuturile gingivale şi, în acelaşi timp, al factorilor de iritaţie locală. Cu toate că acţiunea antiedematogenă a estradiolului a putut fi net demonstrată, trebuie să semnalăm că în etiopatogenia modificărilor de la nivelul parodonţiului din perioada fluxului menstrual mai intervin şi alţi factori decât cei hormonali.

Merită atenţie intervenţia factorilor alergici.

Deseori, în timpul sarcinii, se observă fie apariţia gingivitei primitive, fie exacerbarea unei gingivite cronice. Ele se caracterizează, în general, prin tendinţa hemoragică, hiperplazică sau asocierea acestora (Ziskin şi colab., Chaput, Ringsdorf şi colab.). Deşi etiologia gingivitelor rămâne încă complexă, urmând a se elucida, Loe estimează că perturbaţiile hormonale reprezintă factorul endogen predominant şi, în primul rând, efectele estrogenilor. În numeroase cazuri, aceste hiperplazii de sarcină sunt reversibile. Ele pot fi tratate după naşterea copilului. Regresia lor este reglată după naştere, pentru a apărea în timpul unei sarcini ulterioare.

Menopauza. Tulburările endocrine cauzate de oprirea secreţiei estrogenilor în acest moment al vieţii femeii provoacă, printre altele – la nivelul paradonţiului – apariţia fenomenelor patologice ce sunt greu de izolat din contextul gingival. Selye semnala că un număr de simptome psihice şi emoţionale specifice acestei perioade pot conchide cu o dereglare endocrină temporară.

Massler raportează un procent scăzut de estrogeni şi progesteron în urină, în momentul menopauzei. Concomitent, constată o cantitate sporită de gonadotropi ai lobului anterior al hipofizei. Concluziile lucrării sale pe un eşantion de 86 de femei arată o mare diversitate de semne, printre care relevă, la 52 de paciente, importante semne bucale. Hipercheratozele, gingivitele, parodontitele, au adesea, la menopauză, o evoluţie rapidă, tenace.

Paralel cu aceste leziuni clasice, se pot cita gingivite descuamative care pot fi considerate ca specifice la menopauză (Prinz).

- **Mecanismul de acţiune hormonală la nivelul ţesuturilor gingivale**

Hormonii şi ţesutul conjunctiv. Progresele din endocrinologie arată influenţa exercitată de acţiunea hormonilor asupra ţesutului conjunctiv.

Gersch şi Catchpole (1949) au emis ipoteza că ţesutul conjunctiv are o remarcabilă plasticitate şi o profundă capacitate de adaptare faţă de acţiunea exercitată de factorii hormonali – puternici modificatori ai metabolismului.

Estrogenii produc creşterea organelor genitale feminine, a organelor sexuale accesorii. Ei par să aibă efect şi asupra citodiferenţierii epiteliului scuamos stratificat. Se ştie că administrarea experimentală de estrogeni la animale ovariectomizate produc o transformare a epiteliului vaginal nekeratinizat, subţire, într-un epiteliu scuamos stratificat, keratinizat (Allen-Daisy 1923). Schimbări similare în ţesuturi se observă şi la femeile în menopauză după administrarea de estrogeni.

Progesteronul are efect opus şi injecţiile cu progesteron urmând stimulării cu estrogeni provoacă încetarea keratinizării mucoasei vaginale (Schoor, 1940). Faptul că celulele epiteliale keratinizate se găsesc mai rar, pe măsură ce progresează sarcina (Papanicolaou,1933) şi că ele nu apar, de obicei, în ultima perioadă a sarcinii, s-a atribuit prezenţei în cantităţi mari a progesteronului.

Scanned with OKEN Scanner

Că hormonii sexuali afectează în mod simţitor ţesuturile mezodermale o dovedesc schimbările care au loc în endometru în timpul sarcinii şi postpartum. Cercetări experimentale recente au relevat că fibrele obişnuite de colagen care sunt specifice endometrului normal al unui şobolan virgin normal, dispar în sarcină (Feinstat,1963). În timpul sarcinii are loc o reducere treptată a grosimii şi numărului de mănunchiuri fibroase, astfel încât, endometrul, puţin înainte de naştere, este aproape în întregime lipsit de fibre de colagen. În mod normal, la câteva zile după naştere, începe din nou procesul de formare a fibrelor. Şobolanii care au fost ovariectomizaţi în aceeaşi zi după naştere nu au prezentat nici un semn de formare de fibre de colagen, ceea ce înseamnă că estrogenii ar putea fi strâns legaţi de sinteza şi menţinerea colagenului fibros.

Mecanismul prin care estrogenii ar putea influenţa formarea colagenului nu este cunoscut. O posibilitate este aceea că estrogenii au o oarecare influenţă asupra relaţiei dintre componenţii carbohidraţi cu macromoleculele şi colagenul solubil, ceea ce se consideră necesar pentru dezvoltarea colagenului din stare macromoleculară în stare fibroasă. S-a observat o creştere a mucopolizaharidelor din substanţa de bază a ţesutului conjunctiv al endometrului, după injectarea i.v. cu estrogeni (Zacharias, 1958) şi stimularea prelungită cu estrogeni pare să crească numărul celulelor prezente (Iversen, 1962).

S-a arătat că se produce o creştere asemănătoare de component carbohidrat în afara organelor reproductive (Asboe-Hansen, 1958). Pe lângă aceste schimbări cantitative – consecinţă a stimulării cu estrogeni – există cercetări care arată că are loc o schimbare a stării fizice a substanţei de bază.

Tot Asboe-Hansen au precizat (1963) aspectul controlului ce-l pot exercita hormonii asupra metabolismului ţesutului conjunctiv. Mecanismele prin care hormonii acţionează sunt încă necunoscute, dar este foarte posibil ca ei să acţioneze influenţând vreun sistem enzimatic din interiorul celulelor.

Mesagerii chimici – hormonii – lucrează cu putere asupra mecanismelor biochimice ale anumitor tipuri de ţesuturi conjunctive a căror structură şi comportament oglindesc schimbări considerabile, în special la nivelul vascularizaţiei capilare, sub influenţa acestor hormoni. De asemenea, trebuie să se ţină cont de acţiunea hormonilor în anumite condiţii asupra sistemului simpatic, intermediar, între acţiunea hormonală – receptor.

Pollicard şi Collet demonstrează (1961) unele aspecte ale influenţei hormonale asupra modificărilor ţesutului conjunctiv. Aceşti autori consideră că acţiunea hormonală se realizează prin intermediul mucopolizaharidelor din substanţa fundamentală. Schimbările în starea de agregare a substanţei de bază mucoproteice influenţează capacitatea de fixare în ţesut; ca şi distribuţia electroliţilor, prin aceasta schimbându-se permeabilitatea ţesutului conjunctiv. Aceasta modifică, la rândul ei, mediul celular şi, implicit, metabolismul celular. În acest sens, se poate cita acţiunea hormonului relaxină care, înainte de naştere, exercită influenţa sa asupra simfizei pubiene.

Substanţa fundamentală din ţesutul conjunctiv fibros care o constituie se depolimerizează, se înmoaie, devine mai bogată în apă – prin creşterea permeabilităţii capilare. Fibrele de colagen se umflă. După naştere, când relaxina nu mai este secretată, simfiza pubiană se reconstituie.

Scanned with OKEN Scanner

Calitatea modificărilor conjunctive a căror acţiune, se pare că se petrece în interiorul substanţei fundamentale sub influenţa hormonală, este citată de Cuvier, Darwin, Scheerington la femelele-maimuţe. Aceste observaţii relatează ciudatele transformări periodice ale regiunii genitale externe denumite „piele sexuală".

O dezvoltare ciclică a tegumentelor care acoperă vulva şi anusul atinge apogeul în momentul fazei foliculare. Courir şi Gros au găsit care este creşterea procentului foliculinic: ei au făcut să apară la masculi de maimuţe impuberi o „pseudopiele sexuală", injectând doze masive de estrogeni. Aceşti autori au relevat că „pielea sexuală" regresează când încetează injectarea foliculinei şi este înlocuită cu injecţii cu progesteron (426).

Deci, există un antagonism funcţional, între cei doi hormoni ovarieni.

Hormonii şi epiteliul. Se ştie că epiteliul, prin poziţia sa anatomică, prin structura histologică, prin raporturile histologice, depinde în întregime de corionul conjunctiv care-l susţine. De aceea, toate alterările acestui ţesut, toate modificările histopatologice ce survin, în special ale circulaţiei capilare, vor fi reflectate în epiteliu.

Firu şi Pambuccian (1970) arată că endocrinopatiile modifică structura histoenzimatică a mucoasei bucale, foarte sensibilă la tulburările secreţiei hormonale, având drept cauză vascularizaţia şi inervaţia sa terminale.

Ei afirmă că angiopatiile mucoasei gingivale determină omogenizarea celulelor epiteliale care nu ajung să se cheratinizeze.

Influenţa hormonilor sexuali feminini asupra biologiei gingiei, ca şi asupra patologiei sale, a fost demonstrată de diverşi autori, fiecare întrebuinţând tehnici diferite de experimentare.

Dintre ei, îl cităm pe Hugoson (1970), cu un studiu asupra relaţiei dintre hormoni şi influenţa gingivală; Formicola şi colab., care, în acelaşi an, publică o interesantă lucrare. Aceşti autori au injectat femelelor şoareci parenteral-estradiol H3 şi au constatat că hormonul marcat nu este reţinut numai la nivelul receptorului genital, ci se depozitează şi la nivelul gingiei. Foliculina, estrogenii – pe lângă proprietatea de reţinere a apei, determinând edemul gingival – produce şi o fragilitate a mucoasei gingivale în timp ce progesteronul produce relaxarea fibrelor elastice şi colagene – relaxare care se realizează în ţesutul peridontal, cu lărgirea spaţiului peridontal; deci, o mobilitate sporită a dinţilor.

La şobolanii albi trataţi cu foliculină, Firu şi colab. constată diverse aspecte histopatologice de parodontopatii. Astfel, în parodontopatia de gradul I histologic se constată numai o dezlipire a epiteliului gingival şi o foarte slabă reacţie inflamatorie a mucoasei gingivale. În parodontopatia de gradul II, examenul histologic arată pungi pioreice care merg până la apexul molarilor, mucoasa gingivală prezentând o puternică reacţie inflamatorie. În parodontopatia de gradul III s-a evidenţiat, în afară de pungile pioreice, o reacţie inflamatorie intensă a mucoasei gingivale, şi o resorbţie a pereţilor alveolari prin diferenţierea osteoblaştilor şi apariţia de ţesut osos pe peretele extern al alveolelor (apariţie de osteocite). În sfârşit şi ţesutul de granulaţie tânăr, în formare, poate fi influenţat de concentraţia de hormoni mai mult decât ţesutul de granulaţie matur şi vascularizat (139).

În general, date experimentale moderne, din acest domeniu, duc la concluzia că modificările hormonale determină accentuarea răspunsului tisular al parodonţiului la acţiunea defavorabilă a plăcii dentare.

Scanned with OKEN Scanner

Leziunile cavităţii bucale reprezintă, de fapt, un mod specific de reacţie a ţesuturilor care, pusă în faţa unor factori însoţiţi, trebuie să se adapteze. Primele secvenţe ale proceselor par să fie comune, diferenţele intervin mai târziu.

Leziuni parodontale. Modificările parodontale privesc, în principiu, mucoasa gingivală, celelalte elemente fiind mai puţin influenţate.

O primă modificare tisular-funcţională este hiperemia, care presupune modificări ale permeabilităţii capilare, migraţia leucocitelor, urmând ca apoi, dacă noxa persistă – tulburarea sistemului de irigaţie să treacă pe prim plan, ajungându-se până la mobilizarea celulelor fixe ale sistemului reticuloendotelial. Inflamaţia va îmbrăca, în acest nivel, diverse forme, în funcţie de intensitatea şi timpul de acţiune al factorilor cauzali şi a condiţiilor favorizante.

Parodontopatia gravidică este descrisă ca formă clinică completată cu aspectele histologice şi explicată ca o formă de toxicoză, cauzată de făt, de către Talbot (1898), Gotlieb (1908), fixează cadrul anatomopatologic al parodontopatiei gravidice ca varietate a gingivitei cronice, cu caracter hiperplazic ce apare la începutul graviditătii, se agravează pe măsura evoluţiei ei, ca să se vindece apoi spontan după naştere.

Ziskin, Blacbergm (1933), Prevedello (1948), Raynal, Gysel (1954), Nucci (1959), au completat tabloul leziunilor macro- şi microscopice şi au atribuit alteraţiunile unor cauze endocrine.

Maurizzio (1959) şi Bompiani (1962) au atribuit hormonilor sexuali proprietăţi vasoreactive, proliferative, epiteliotrope.

Fiecare femeie gravidă prezintă modificări structurale ale mucoasei, deşi nu toate ajung la gingivite.

Hormonii secretaţi de ovar nu au numai acţiune specific genitală, ci şi extragenitală. Relaţia ţesutului extragenital s-ar diferenţia de a celui genital numai cantitativ, aceasta înseamnă că la un ţesut nespecific, răspunsul unui stimul declanşat de hormonul sexual are nevoie de o doză mărită şi de un timp de acţiune mai îndelungat, ceea ce se realizează în sarcină.

Simptomele dependente de hormonii sexuali se manifestă periodic, sunt reversibile şi nespecifice. Pentru ca o gingivită să fie considerată gravidică, trebuie să prezinte următoarele caracteristici: să fie congestivă, hipertrofică, puţin sau deloc dureroasă, să se manifeste după concepţie şi să retrocedeze după naştere.

Hormonii estrogeni sunt cei mai incriminaţi în producerea acestor afecţiuni. Ziskin injectează complexe hormonali de la femeia gravidă maimuţei Rhesus şi observă modificări gingivale. Concentraţia de estrogeni mărită în sânge duce la creşterea permeabilităţii vaselor evidenţiată prin gingivoragii. Schneider observă la şobolanii albi, după castrare, la 4 săptămâni, numărul papilelor cu structură anormală crescută. Gersh consideră că ţesutul conjunctiv eliberează în tulburări hormonale enzime asemănătoare colagenozelor ce dezorganizează substanţele de legătură a structurilor epiteliale şi denaturează fibrele ţesutului conjunctiv. Modificările ţesutului favorizează răspunsuri anormale la diverşi excitanţi.

În urma cercetărilor capilaroscopice privind curbele estrogenice şi gonadotrofice, Parma arată că, din luna a 2-a, când creşte concentraţia estrogenilor – apar modificări hiperplazice ale gingiei. Aceste forme regresează la câteva săptămâni

Scanned with OKEN Scanner

după naştere. Lugo afirmă că hormonii estrogeni eliminaţi prin salivă produc condiţii reactive locale, în special la nivelul coletului (426).

- **Aspecte histopatologice**

Sub aspect histopatologic, primele cercetări de morfologie fină au fost realizate între 1936-1946 de Ziskin şi colab. Ele priveau papilele interdentare izolate. Autorii citaţi au pus în evidenţă în aceste modificări inflamatorii în „lamina proprie" o hiperplazie a stratului germinativ cu excrescenţe epiteliale neregulate şi degenerare hidropică a stratului spinos, ca şi o reducere importantă a cheratinei la suprafaţă.

Maier şi Orban (1949) au considerat ca fiind caracteristice pentru gingivitele de sarcină, tendinţa spre proliferare manifestată atât în epiteliu cât şi în endoteliu şi mezenchim. În multe din cazurile pe care le-au cercetat, ei au găsit celule endoteliale ale capilarelor tumefiate, ulceraţii pseudomembranoase şi microabcese, aglomerări de celule limfoide, degenerări hialine ale epiteliului şi tulburări ale cornificării.

Klein (1956), Tureki, Fischer şi Glickman (1958) fac observaţii asemănătoare, dar ceva mai nuanţate. Au remarcat în „lamina propria" inflamată o proliferare mai pronunţată şi, în acelaşi timp, o subţiere a membranei bazale a epiteliului şi o scăzută cheratinizare a acesteia.

Erb şi Breezinski (1963) remarcă în finalul lucrării lor că gingivita gravidelor este o hiperplazie cu infiltraţie polimorfonucleară.

Schmidt a găsit în preparatele sale vase hiperemice în ţesutul conjunctiv. Muller şi Nietzske găsesc asemenea vase doar spre finele sarcinii (lunile a VIII-a şi a IX-a).

Schilience şi Triaden (1959) s-au preocupat de procesul hiperplazic. Proliferarea este constantă. Pe lângă proliferarea epitelială şi inflamaţia cu celule caracteristice, ei au găsit numeroşi muguri capilari, proliferări ale ţesutului conjunctiv şi celule gigante.

Gasske şi Morgenroth (1964) cred într-o „hiperplazie autentică cu proliferarea unui ţesut conjunctiv cu numeroase capilare, bine irigat, cu aglomerări variabile de celule cuprinzând elemente rotunde şi plasmatice şi cu difuziunea epiteliului pavimentos, bogat în mitoze".

Haim (1966) îmbogăţeşte tabloul modificărilor optice. Epiteliul multistratificat pavimentos este alcătuit acum, în multe puncte, doar de câteva straturi de celule, care se pun pe socoteala stratului germinativ. Au loc pierderi spontane de elemente celulare, în locul lor apare o pseudomembrană filamentoasă, cu aspect reticulat, relativ groasă şi cu ochiuri de mărime variabilă. În ele se găsesc, din loc în loc, rudimente celulare. În papile, între celule, apar leziuni hialine. Nu există, cu alte cuvinte, un flux celular continuu de la bază spre suprafaţă. Drept consecinţă, lipseşte şi diferenţierea celulară, fenomen care, în mod normal, duce la cheratinizare. În aceste condiţii, fenomenele secundare ca ulceraţia, infecţia, sunt uşor de înţeles (426).

În ţesutul conjunctiv se observă modificări ale vaselor sanguine, în comparaţie cu normalul, acestea sunt mai numeroase şi dilatate, tip teleangiectatic. Este foarte puternică proliferarea capilarelor în ţesuturile conjunctive şi subepiteliale. Aspectul este asemănător cu proliferarea inflamatorie din granuloamele piogene. Spaţiul intercelular apare lax şi cu formaţiuni reticulare perivasculare; se găsesc cheaguri întinse, circumscrise de fibrină cu multe bazofile.

Scanned with OKEN Scanner

Acelaşi Haim face şi o atentă descriere electronomicroscopică a alteraţiilor. Ideile sale principale sunt:

- la o parte dintre capilare, lumenul este căptuşit de un endoteliu gros. Se observă o fenestraţie a celulelor epiteliale la nivelul vaselor subepiteliale; vasele distale prezintă un endoteliu continuu, sunt etanşe. Cele două forme de endoteliu (fenestrat şi continuu) se găsesc împreună. În ambele cazuri, se observă o activitate proliferativă deosebită;
- în ţesutul conjunctiv, mai ales în cel pericapilar, se găsesc aglomerări mari, reticulare, de fibrină. În ochiurile reţelei se află numeroase bazofile şi mastocite. Mastocitele prezintă diferite faze ale unei degranulări explozive;
- în epiteliu se observă semnele unui edem intracelular puternic, având ca urmare o desmoliză abruptă, relativ precoce cu pierderea de celule epiteliale nediferenţiate. Procesul se deosebeşte esenţial de ceea ce se întâmplă într-o descuamare normală de epiteliu multristratificat pavimentos;
- structura dintre epiteliu şi ţesutul conjunctiv nu comportă modificări.

Sintetizând aspectele microscopice mai sus prezentate, se poate spune că ţesutul oral în sarcină se caracterizează prin:

- intensa proliferare a stratului bazal;
- sporirea stratului intermediar prin creşterea numărului de celule asemănătoare şi a volumului acestora;
- diminuarea stratului superficial, care merge până la dispariţia totală printr-o descuamare importantă şi o inhibiţie a diferenţierii epiteliale.

Aspectele hiperplaziei gingivale din sarcină sunt corelate cu fenomenul clinic. În acelaşi timp, trebuie subliniat că modificări cum sunt apariţia de pori, precum şi alteraţiunile membranei bazale, nu au fost puse în evidenţă în alte boli ale gingiei.

Dacă aspectele citologice ale gingivitei de sarcină sunt relativ bine reprezentate în literatură, cele histochimice şi imunohistochimice sunt abia la început (426).

Astfel, Bocskay şi colab. (1968), urmărind distribuţia mucopolizaharidelor acide şi neutre în gingivopatiile gravidice (reacţia PAS) găsesc o creştere semnificativă a acestora din urmă. Alţi autori, în aceleaşi circumstanţe, relevă o creştere importantă a substanţelor PAS pozitive în întreg epiteliul, şi, în special, în straturile spinos şi bazal, precum şi în digitalizările epiteliale, în timp ce în corion au remarcat o creştere a MPZ acide. MPZ sunt puse în legătură cu funcţia de apărare a ţesuturilor, fapt pentru care ar pleda cantitatea constant crescută a acestor substanţe, conţinând grupări alcoolice în zone superficiale ale stratului spinos.

Popescu şi colab. (1964) studiază activitatea fosfatazică din parodonţiu în legătură cu hiperplazia fibroasă şi unele forme de parodontopatii cronice, înregistrând creşterea activităţii fosfatazelor alcaline. Tot în hipertrofii (dar negravidice), Baratieri, Caprioglio demonstrează augumentarea enzimelor fosfatice.

În sfârşit, Müller, Nietzke, Haim etc., găsesc histochimic mai mult glicogen în gingia hormonală.

Acestea au fost datele relative la forma hipertrofică a gingivitei. Cât priveşte gingivita descuamativă, aceasta se caracterizează printr-o inflamaţie cronică urmată de descuamare epitelială. Se expune, ca urmare a procesului de descuamare, ţesutul conjunctiv subiacent care e colorat albăstrui, are diferite puncte ulcerative plasate aproape exclusiv pe faţa vestibulară a gingiilor, sângerează, e foarte sensibil.

Scanned with OKEN Scanner

Sognnaes şi colaboratorii au arătat că în asemenea afecţiuni are loc o desfacere a punţilor intercelulare cu separarea prematură a celulelor. Au fost observate în abundenţă mitocondrii, s-a semnalat lipsa granulelor de cheratohialină. Ludford (1951), Mazzela şi Wrsemock (1968) nu găsesc mitocondrii sau le găsesc degenerate. Se sugerează că degenerarea parenchimatoasă s-ar putea atribui unei hidratări crescute a citoplasmei. Vacuolizarea citoplasmei frecvent observată, edemul intercelular şi probabil un defect al pompei sodice sunt elementele ce favorizează pătrunderea apei în celulă. S-a mai remarcat o creştere a numărului şi densităţii fibrelor citoplasmatice, probabil legată de ruperea punţilor intercelulare, creşterea ribozomilor ce trebuie asociată cu producţia de proteine interesate în procesul inflamator (426).

- **Tulburări endocrine în etiopatogenia afecţiunilor buco-dentare în sarcină**

Credem că cele spuse mai sus reuşesc să demonstreze fondul germinativ al leziunilor părţilor moi pe care-l realizează dezechilibrul hormonal ce însoţeşte sarcina. Putem completa cele relatate prin următoarele: mucoasa bucală este, fără discuţie, – printre altele – şi un organ de eliberare a multor substanţe endogene ce depăşesc concentraţia biologică; cu alte cuvinte, un element ce participă la homeostazia umorală. Or, este ştiut astăzi că momentul sarcinii se acompaniază necesar de o creştere cantitativă a homonilor specifici. Excesul trebuie confirmat cantitativ, dar organismul foloseşte şi căi accesorii.

În hiperplazia gingivală de sarcină credem că există o adaptare structuro-funcţională la nevoia de eliminare a surplusului hormonal. Înţelegem aici şi posibilitatea unui conflict între procesul propriu-zis de excreţie şi cel de absorbţie a componentelor salivare prin membrana mucoasei cu permeabilitate sporită şi, de asemenea, cu integritatea compromisă de factori locali de ordin traumatic. Desigur, marea problemă, încă neelucidată, este a răspunde la întrebarea: pînă unde extensia unor parametri biologici poate fi socotită fiziologică şi de unde se poate vorbi de boală?

Apar în ţesutul parodontal procese de natură inflamatorie limitate chiar din prima lună de sarcină, cum ar fi: hiperemia lizereului gingival, microhemoragii – fenomene ce ar putea fi încadrate în „gingivita marginală". Dar există şi cazuri, destul de numeroase, cu un debut mai spectaculos, manifestîndu-se prin tumefacţii voluminoase de consistenţă duro-elastică, foarte puţin dureroase, uşor sângerânde, expresie a unei hipertrofii şi hiperplazii ale corionului. Ambele forme sunt înrudite şi par să aibă la bază tocmai modificările hormonale de sarcină. Chiaminato, constatând repetiţia proceselor succesive în sarcină, vede în aceasta încă o probă a substratului germinativ de natură endocrină (426).

O demonstraţie fiziologică în sensul celor de mai sus o face Kusleb, care are în vedere raportul dintre gingivită şi disfuncţiile ovariene. Autorul găseşte un remarcabil paralelism confirmat, de altfel, şi de alţi cercetători ca: Pinard, care întâlneşte afecţiunea în 60% din cazuri; Freund (53%), Orban (50%), Hirmingla, Glickmann (47-70%),

Scanned with OKEN Scanner

Rousseau-Decelle insistă asupra modificărilor de origine endocrino-simpatică, vitaminică, ca fiind primele care însoţesc sarcina, iar, dintre ele, rolul preponderent revine gonadelor.

Acestea acţionează prin intermediul tiroidei sau al glandelor salivare. Bernich, Erscheff, făcând studii histologice asupra dentinei şoarecilor trataţi cu estrogeni constată o alterare a substanţei de bază, o tulburare a calcificării odontoblaştilor.

Există o reacţie între acizii mucopolizaharidici şi legăturile fosfocalcice. Priest arată că administrarea de hormoni la şoareci inhibă sinteza acizilor MPZ, şi astfel s-ar explica acţiunea lor asupra calcificării (426).

- **Steroizii salivari şi hormonii plasmatici liberi la femeie**

În ultimii ani, studiul mediului salivar a suscitat un interes crescut, fiind posibilă dozarea diferiţilor steroizi (cortizon, progesteron, estradiol) în salivă.

Avantajele dozărilor salivare sunt numeroase (extrem de simple, se pot face ambulator, în număr nelimitat, fără un orar precis şi fără a crea stres pacienţilor), dar avantajul major este că rezultatele lor prezintă o corelaţie valabilă cu concentraţia plasmatică a hormonilor biologici activi. Or, în plasmă, steroizii sunt fie liberi, fie legaţi de o parte din proteinele specifice, printr-o legătură caracterizată printr-o mare afinitate, fie de albumină, printr-o legătură de mare capacitate. Concentraţia proteinelor transportoare variază în funcţie de climatul endocrin. În particular, în timpul sarcinii, se observă o modificare importantă a concentraţiei proteinelor specifice legate de cortizol, progesteron şi estradiol. Singură, doar fracţiunea liberă a steroizilor este biologic semnificativă şi justifică o comparaţie cu concentraţia salivară. Dozarea radioimunologică a cortizolului plasmatic ajunge, de la 41 ± 4 mg% în afara sarcinii, la 100 mg la sfârşitul sarcinii. În acest caz, un procentaj important din cortizolul plasmatic este legat de proteine şi devine, din acest considerent, nesemnificativ biologic.

În cursul sarcinii, o creştere semnificativă a cortizolului plasmatic total, fără variaţia cortizolului liber, apare în săptămâna a 11-a de sarcină. Cortizolul liber nu este semnificativ crescut decât începând din săptămâna 21-25 (105). Această observaţie este recent coroborată la nivel salivar de către Boustamante şi Crabbe (1984), care descriu o uşoară creştere a cortizolului salivar la sfârşitul sarcinii.

În general, concentraţia cortizolului salivar este de ordinul a 50% din cortizolul liber plasmatic. Excelenta corelaţie între cortizolul liber plasmatic şi cortizolul salivar permit concluzia că dozarea salivară dă direct o noţiune a concentraţiei hormonului biologic activ prezent în plasmă şi, din acest considerent, justifică interesul salivei ca mediu de dozare a acestui steroid. Dozarea radioimunologică a progesteronului plasmatic total, liber şi salivar în timpul ciclului menstrual, au arătat valori maxime în timpul fazei luteale, atât în plasmă, cât şi în salivă.

Astfel, pentru progesteronul plasmatic total, valorile în timpul fazei foliculare sunt de 12,4 ± 3,5, ca, în faza luteală să ajungă la 1066 ± 421 ng%; pentru fracţiunea liberă, concentraţia trece de la 0,65 ± 0,42 ng % în faza foliculară, la 25,03 ± 21,89 ng% în faza luteală; pentru progesteronul salivar, valorile în timpul fazei foliculare sunt de 5,4 ± 1,9, ca în faza luteală să ajungă la 15,10 ± 3,61 mg%.

Scanned with OKEN Scanner

Autorii	Faza foliculară	Faza luteală
Zorn şi colab. (1984)	1,50 – 7,90	11,1 ± 4,60
Walker şi colab. (1981)	5,0	9,0-23,0
Cedar şi colab. (1984)	4,18 ± 1,31	10,6 ± 3,50
Demey Ponsart şi colab. (1986)	5,40 ± 1,80	5,10 ± 3,60
Choe şi colab. (1983)	23,80 ± 1,40	47,50 ± 3,90

Valorile progesteronului salivar (NG % ± D.S.)
(după E. Demey – Ponsart şi colab., 1986).

În valoare absolută, în faza luteală, concentraţia progesteronului liber plasmatic reprezintă 5% din progesteronul total şi raportul progesteron salivar/ progesteron total plasmatic în faza luteală este de 1,4 în timp ce în faza foliculară atinge 0,43. Aşadar, există o corelaţie între concentraţia progesteronului liber plasmatic şi salivar. Evoluţia în cursul ciclului menstrual atât a progesteronului plasmatic (liber şi total), cât şi salivar permit a marca momentul şi calitatea evoluţiei (439).

De altfel, dată fiind avantajele dozării salivare, unii autori (14; 15) au propus un alt test de ovulaţie, dozarea fosfatului salivar, la mijlocul ciclului menstrual constatându-se o creştere semnificativă a acestuia, peste 80 mg/100 ml (normal 40 mg/100 ml). Mecanismul de creştere al acestuia nu este pe deplin elucidat, se presupune că estrogenii, punând în acţiune fosfataza alcalină a glandelor salivare, antrenează astfel o secreţie intensificată de fosfat salivar.

După Vining şi colab. (1983), steroizii liberi trec în salivă printr-un proces de difuziune intracelulară, viteza lor de difuziune fiind suficient de crescută pentru a menţine un echilibru între concentraţia steroizilor liberi plasmatici şi cei salivari, independent de flux. Această teorie este în contradicţie cu prezenţa, în perioada foliculară, a unei concentraţii salivare superioare hormonului liber plasmatic.

E. Demey-Ponsart şi colab., arată că, probabil, există un alt mecanism de transport, mult mai complex.

Estradiolul total, dozat radioimunologic, variază între 50 şi 200 pg/ml, procentajul hormonal liber între 2 şi 4% din concentraţia totală a acestui hormon. Concentraţia estradiolului salivar variază între 5-15 pg/ml, fiind, în general, superioară estradiolului plasmatic liber. Nu se poate face, deci, nici o corelaţie între mediul salivar şi mediul plasmatic, atât datorită limitelor de sensibilitate a metodelor de dozare obişnuit utilizate, cât şi a concentraţiei slabe atinse.

Aşadar, metodele de dozare a steroizilor au permis detectarea acestor hormoni în salivă. În cursul ultimilor ani, studiul mediului salivar a suscitat un interes crescând, fiind posibilă dozarea diferiţilor steroizi (cortizol, progesteron, estradiol) în salivă.

- **Studiul particular al afecţiunilor parodonţiului marginal în sarcină**

Mucoasa bucală a femeii gravide suferă modificări constante, precoce, marcate de hipervascularizaţie şi tendinţa edematoasă, legate de activitatea hormonală

crescută. Descuamarea este intensă, lăsând posibilităţi de studiu citologic al frotiurilor bucale. Alterările gingivale în sarcină sunt foarte frecvente, doar 15 % din cazuri rămîn indemne. Deci, frecvenţa acestora este de 85%.

Din punct de vedere clinic, mucoasa gingivală are o coloraţie roşie intensă, sângerează uşor la contact, fără a deveni dureroasă şi fără să formeze pungi.

- **Parodontopatiile şi sarcina**

Examenul loco-regional. Semnele caracteristice inflamaţiei se întâlnesc în toate cazurile, iar, din punct de vedere al debutului, se consemnează forma cu debut discret şi forme cu apariţie zgomotoasă.

Formele de debut discret se traduc prin edem, hiperemie, stază de mică intensitate, culoare roşie-zmeurie a haloului gingival, iar cele cu apariţie zgomotoasă se caracterizează prin congestie, hiperplazie, sângerare uşoară la examinare, creşterea procesului gingival rapid în volum, tartru prezent supra şi subgingival. Intensitatea inflamaţiei gingivale are loc în special în jurul incisivilor şi premolarilor. Zonele interproximale sunt cele mai frecvente locuri de instalare a bolii gingivale. Cât priveşte formele severe, majoritatea apar înaintea sarcinii actuale (426).

Gingia în jurul incisivilor, premolarilor şi molarilor prezintă pungi de creştere relativă, cea mai mare fiind la dinţii anteriori (diametrul de 2 şi 2,6 mm). Aceste dimensiuni nu indică direct dacă creşterea s-a datorat mişcării apicale a fundului plăgii sau lărgirii gingivale. Faptul că adâncimea pungii scade semnificativ, după naştere, tinde să indice, totuşi, că adîncirea ar fi putut fi cauzată de edemul gingiilor libere în legătură cu procesul inflamator, inserţia ligamentelor menţinându-se intactă. Uneori, congestia progresează, luând aspect de gingivită marginală generalizată. În ceea ce priveşte mobilitatea, aceasta se constată într-un număr mai mic de cazuri, apărute, de obicei, înaintea sarcinii actuale. În cadrul examenului loco-regional, stabilirea condiţiei gingivale, a condiţiei periodontale, ca şi evaluarea depozitelor iritante bucale (în scopul stabilirii relaţiilor dintre aceste depozite bucale şi schimbările gingivale observate în timpul sarcinii) aduc relaţii foarte interesante.

Astfel, într-un studiu recent, pe un lot de 160 femei gravide (câte 40 din fiecare trimestru de sarcină) şi un lot martor de femei neînsărcinate, condiţia gingivală s-a stabilit pe baza indexului lui Loe şi Silnes, condiţia periodontală pe baza sistemului lui Russel, iar calculii şi resturile prin metoda lui Greene (426). În acest studiu, indexul gingival mediu (G1) la femeile gravide (0,973 ± 0,088) a fost simţitor mai ridicat ($P < 0,05$) decât la femeile care nu erau gravide (0,047 ± 0,074).

Gingivita uşoară (Gl = 0,1 – 1) s-a observat la 60 de cazuri (50%), gingivita moderată (Gl = 1,1-2) în 39 cazuri (32,5%), iar gingivita gravă (Gl = 2) în 8 cazuri (6,6%).

Rezultate asemănătoare se constată şi la analiza indexului gingival, în funcţie de trimestrul sarcinii. Gl a crescut de la 7,709 ± 0,086 în primul trimestru la 1,036 ± 0,102 în trimestrul al II-lea şi 0,93 ± 0,095 în trimestrul al III-lea. Indexul periodontal mediu (Pl) la femeile gravide (0,34 ± 0,039) a fost mult mai ridicat decât al femeilor neînsărcinate (0,247 ± 0,034) dar diferenţa nu a atins un nivel statistic important. Pl relevă o creştere gradată în primul (0,0258 ± 0,020), în al doilea (0,343 ± 0,034) şi în

cel de-al treilea trimestru (0,0437 ± 0,067) în comparaţie cu cel al femeilor neînsărcinate. În cursul sarcinii, gingivita difuză (PI 0,1 – 1) s-a constatat în 104 cazuri (86,6%), iar gingivita localizată (PI 1,1-1,5) în şase cazuri (5%), iar gingivita generalizată (PI 1,6 – 2) doar într-un singur caz (0,8%). La femeile neînsărcinate se constată o gingivită difuză în 38 de cazuri (82,5%), restul subiecţilor avînd indici periodontali normali. Indexul mediu de calculi (CI), ca şi indexul reziduurilor (DI) a fost mai ridicat la gravide decât la cele neînsărcinate. Indexul mediu de calculi la femeile gravide a fost de 0,666 ± 0,044, în timp ce la femeile care nu erau însărcinate a fost de 0,466 ± 0,063.

Creşterea CI se constată pe parcursul tuturor trimestrelor atingând punctul maxim în cel de-al doilea trimestru (0,709 ± 0,077). DI mai ridicat, care se constată la femeile gravide (0,80 ± 0,045) este statistic important (Po < 0,01) comparativ cu cel al femeilor neînsărcinate (0,423 ± 0,056). Asemănătoare au fost şi observaţiile în urma analizei DI în raport cu trimestrul sarcinii.

Analiza indexului gingival în funcţie de indexul de calculi şi reziduuri a relevat o corelaţie importantă în fiecare trimestru de sarcină. Este interesat de notat că valorile corelaţiei între GI şi DI în sarcină au fost mult mai ridicate (r. 20.746) decât cele ale femeilor neînsărcinate (r. 20.212). Aceasta ar putea însemna că chiar resturile, uşor iritante, provoacă o reacţie inflamatorie relativ însemnată în gingia gravidei, existând o creştere apreciabilă a indexului de calculi şi reziduuri în sarcină, comparativ cu cele ale femeilor neînsărcinate. De asemănare, se constată o relaţie strânsă între indexul gingival şi depozitele iritante bucale, care, în timpul sarcinii, ar putea intensifica reacţia inflamatorie gingivală. Se constată, deci, că schimbările gingivale arată o mai mare corelaţie între indexul de calculi şi reziduuri la femeile gravide, comparativ cu cele neînsărcinate.

Examenul histopatologic. Leziunile anatomo-patologice care predomină în parodontopatiile din sarcină sunt cele produse de inflamaţie.

Iniţial, se constată un proces de hipermie cu infiltrat inflamator difuz şi edem inflamator, care, ulterior, devine fibros, greu resorbabil. Mai târziu, se instalează tabloul histologic al unui infiltrat inflamator limfoplasmocitar, mai ales al limfocitelor mici, rotunde. Limfocitele şi macrofagele fixate de mai multă vreme în ţesut se pot transforma în fibroblaste. Frecvent, se observă şi un proces de acantoză cu hipercheratoză şi descuamări, ca şi tabloul unei hiperplazii papilomatoase (426).

La fel, se constată şi imagini de teleangectazie, cu bogat infiltrat limfoplasmocitar perivascular (fig. 65-72).

Etiologie. Aceste modificări ale mucoasei bucale pot să fie legate de o activitate hormonală crescută, foliculina şi progesteronul secretaţi în exces în timpul sarcinii producând probabil un dezechilibru endocrin sau neuroendocrin, al cărui consecinţă este parodontopatia.

În concepţia şcolii de parodontologie din Bucureşti, în etiopatologia parodontopatiilor se evidenţiază o pluricauzalitate largă în sensul însumativ, a cărei legătură dintre diversele cauze trebuie să fie interpretată istoric.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 65. Privire de detaliu privind persistenţa infiltratului, în jurul vaselor observându-se în rest o fibroză densă.

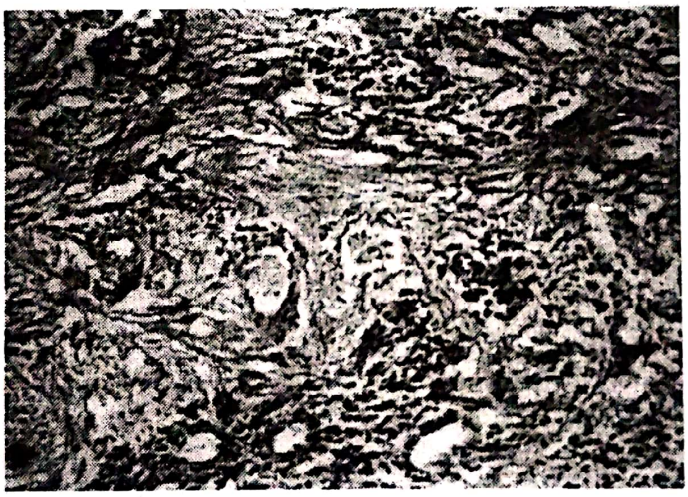


Fig. 66. Transformarea granulomatoasă cu benzi de fibroză şi inflitrat perivascular.

Fig. 67. Acantoză cu degenerscenţă balonizată.

Scanned with OKEN Scanner

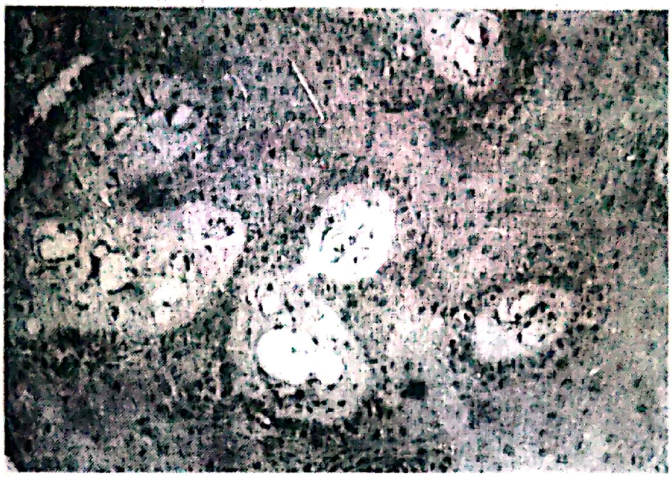


Fig. 68. Hiperplazie papilomatoasă cu zone întinse de acantoză, observându-se numeroase vase cu caracter de înmugurire.

Fig. 69. Degenerscenţă balonizată şi descuamări; creste interpapilare ca dezvoltare, subiacent, numeroase capilare, pe alocuri cu infilitrat inflamator în jur.

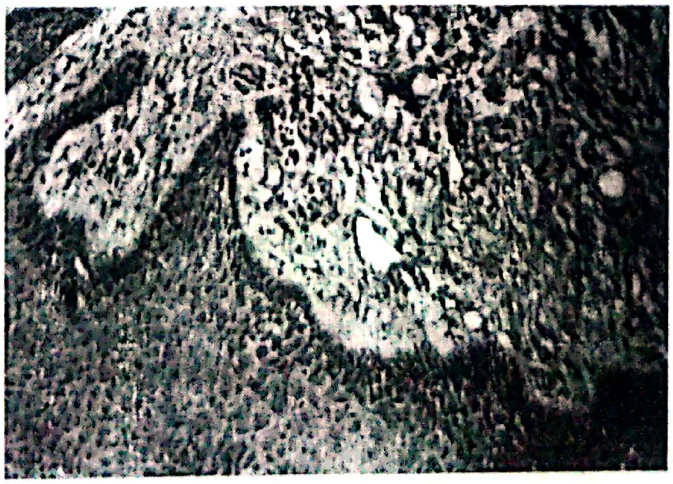


Fig. 70. Epiteliu malpighian de grosime inegală, cu apariţia de papile în cupolă şi infilitrat inflamator de densitate variabilă.

Scanned with OKEN Scanner

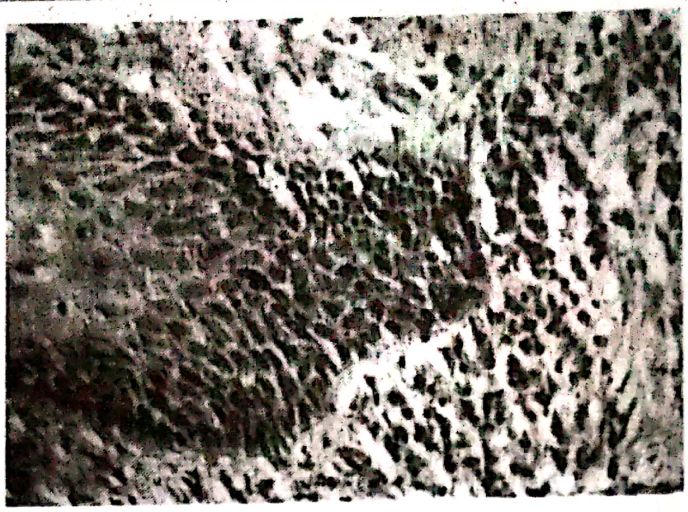


Fig. 71. Proliferare a epiteliu malpighian, realizându-se aspecte digitiforme cu pluristratificări ale celule bazale, infilitrat inflamator de densitate variabilă în corion.

Fig. 72. Hiperplazie papilomatoasă cu acantoză şi parakeratoză, cu tahicromazie accentuată a celulelor bazale, edem şi infiltrat limfoid în corion.

Cercetările clinice şi experimentale au condus pe diferiţi autori la afirmaţia că în etiopatogenia parodontopatiilor, pot fi luaţi în consideraţie trei factori principali:

- factori locali, care produc reacţia inflamatorie a parodonţiului;
- factori traumatizanţi cronici, care determină o funcţionare defectuoasă a aparatului de susţinere alveolo-dentar;
- factori generali, care micşorează rezistenţa organismelor şi puterea de reacţie a parodonţiului la diferiţi factori externi sau interni (139).

Modificările morfofuncţionale ale organismului matern, ca şi impregnarea hormonală caracteristică sarcinii, pot fi consideraţi ca veritabili factori generali, care influenţează reactivitatea parodonţiului. După Firu şi colab., în timpul sarcinii se produce o fragilizare a mucoasei gingivale şi, uneori, o hipertrofie prin hiperplazie şi edem, care favorizează producerea parodontopatiilor. Celulele mucoasei bucale se îmbibă cu glicoproteine hidrosolubile, care determină edemul gingival, atât de cunoscut la femeile însărcinate.

Pe lângă proprietatea de a reţine apa determinând edemul gingival, estrogenii produc şi o fragilizare a mucoasei bucale, iar progesteronul produce relaxarea fibrelor elastice şi colagene, relaxare care se produce şi în ţesutul periodontal cu lărgirea spaţiului periodontal, de unde şi concluzia că progesteronul ar avea rolul cel mai important.

În relaxarea fibrelor elastice şi colagene, un rol important se pare că-l are un alt hormon specific sarcinii – relaxina. Prin analogie cu acţiunea relaxinei asupra articulaţiilor şi ligamentelor pelviene (relaxare dureroasă de simfiză), acest hormon produce, pobabil, relaxarea fibrelor elastice şi colagene din ţesutul periodontal, cu lărgirea spaţiului periodontal, ca şi progesteronul, de altfel. Pe lîngă acţiunea hormonilor, în disgravidii, boli proprii sarcinii, intervin şi alţi factori generali.

Deosebit de importantă este perturbarea metabolismului, cu acidoza, scăderea cloremiei şi rezervei alcaline, veritabili factori generali ce pot fi incriminaţi în etiologia parodontopatiilor din disgravidiile precoce. Tot atât de importante în etiologia parodontopatiilor din disgravidiile precoce sunt, în cadrul cauzelor loco-regionale, modificările funcţionale din timpul malpraxiilor şi malfuncţiilor în legătură cu funcţia de întreţinere.

În această categorie intră lipsa de cercetare a funcţiilor sau praxiilor superficiale, autoîntreţinerea prin reflexe exagerate de vomă, reflexe care pot împiedica şi executarea periajului corect, deci întreţinerea artificială.

În disgravidiile tardive, mai corect în hipertensiunea arterială de sarcină, în preeclampsie după autorii anglo-saxoni, la acţiunea hormonilor se alătură şi tulburările circulatorii, hipertensiunea arterială. Tulburările circulatorii, prin irigarea artificială a parodonţiului, sunt un important factor distrofiant.

Ca urmare a creşterii tensiunii arteriale, se constată frecvent fenomene parodontale de tip distrofic, pe lângă fenomenele inflamatorii. Tulburările circulatorii din disgravidiile tardive, cumulate cu perturbările umorale, veritabili factori generali, modifică troficitatea ţesutului mezenchimal, favorizînd apariţia de forme de parodontopatie de tip mixt cu component inflamator şi component distrofic.

În etiologia parodontopatiilor în sarcină, un rol important îl are şi distonia neuro-vegetativă, consecutivă dezechilibrului endocrin, în trimestrul I de sarcină, înâlnindu-se o predominanţă vagală, iar, în trimestrul III, o predominanţă simpatică. În primul trimestru de sarcină se constată o exacerbare a fenomenelor inflamatorii şi alergice, secreţia şi edemul fiind importante, fenomene mult diminuate în trimestrul III de sarcină.

Predominanţa simpatică proprie trimestrului III de sarcină, când apar disgravidiile tardive (preeclampsia) favorizează apariţia fenomenelor distrofice în parodonţiu. Din punct de vedere al evoluţiei, gingivita marginală generalizată de sarcină atinge maximum în luna a V-a şi se vindecă spontan, după naştere, fără a lăsa urme. Alterările gingivale sunt tenace şi rezistente la tratament, dar, după naştere, dispar brusc, chiar dacă local, cauza de iritaţie persistă. Cele care nu se vindecă sunt gingivitele anterioare sarcinii sau independente de ea. În clasificarea şcolii de parodontologie din Bucureşti, după sediul şi întinderea leziunilor parodontale,

Scanned with OKEN Scanner

formele de parodontită din sarcină sunt parodontopatii marginale cronice superficiale. După evoluţia leziunilor, parodontopatiile din sarcină sunt parodontopatii inflamatoare în faza funcţională.

Având în vedere că formele clinice ale parodontopatiilor nu sunt niciodată pure, este foarte greu a le încadra totdeauna în una din formele descrise mai sus (426).

Stadiul actual al cunoştinţelor privind răspunsul imun şi influenţele hormonale în bolile paradonţiului marginal. Conceptul de imunoendocrinologie

Bolile paradontale sunt un grup de afecţiuni determinate predominant de bacterii gram-negative, anaerobe şi microaerofile, care colonizează zona subgingivală. Boala parodontală ocupă un loc de prim ordin în practica medicală stomatologică.

Într-adevăr, în ultimii ani, prin frecvenţa ridicată şi gravitatea formelor clinice, boala parodontală a devenit o problemă importantă de sănătate publică în toată lumea. Astfel, într-o statistică recentă din S.U.A., parodontita se întâlneşte într-un procent de 35% la adulţii de peste 30 ani, din acest procent, formele medii şi severe au o pondere de 13% iar forma uşoară a bolii, o pondere de 22%.

Raportat la populaţia generală, în altă statistică recentă, boala parodontală se întâlneşte într-un procent care atinge 20%. Incidenţa gingivitei poate fi ridicată în sarcină, atingând un procent care variază între 35 şi 100% dintre cazuri.

De notat că gingivita are un loc bine stabilit în clasificarea îmbolnăvirilor paro-donţiului marginal, termenul de boală parodontală incluzând, în sens strict, atâta parodontita cât şi gingivita (208).

În acelaşi timp, în ultimi ani, în literatura de specialitate, s-a conturat ipoteza că inflamaţiile cronice cu bacilii gram-negativi, ca boala parodontală sau infecţiile genito-urinare ar avea consecinţe la distanţă de ţesutul infectat. În sprijinul acestei ipoteze s-au adus dovezi privind asocierea semnificativă dintre boala parodontală şi afecţiunile cardio-vasculare, preeclampsia sau naşterea prematură (289).

Astfel, studii recente subliniază că infecţiile la distanţă de unitatea feto-placentară pot constitui un factor de risc pentru naşterea prematură. Aceste studii au crescut interesul faţă de rolul potenţial al infecţiilor bacteriene cu alte localizări în deter-minismul naşterii premature. Impactul acestor asocieri între boala parodontală, afecţiunile cardio-vasculare, preeclampsie sau naşterea prematură, ar putea fi semnificativ din punct de vedere al sănătăţii publice, ţinând cont că aproximativ 20% din populaţia generală este afectată de boala parodontală.

Într-adevăr, presupunând că există o relaţie de cauzalitate între boala parodontală şi naşterea prematură, un screening parodontal precoce, cu un cost scăzut, ar putea identifica femeile cu risc de naşterea prematură, la care, costurile pe termen lung şi scurt pe care le implică prematuritatea sunt ridicate.

Scanned with OKEN Scanner

În altă ordine de idei, astăzi este bine stabilit faptul că primum movens, cauza primară a parodontopatiilor, îl constituie depozitele de placă bacteriană.

Bacteriile izolate din leziunile parodontale sunt, în mare majoritate, bacili gram-negativi anaerobi. Aceste bacterii anormale acţionează la nivelul parodonţiului printr-un mecanism patogenic complex, eliberând numeroşi factori cu rol agresiv, endotoxinele şi, totodată, determină eliberarea unor factori distructivi la acest nivel (125).

Procesele patogenice ale bolii parodontale sunt, în mare parte, rezultatul unui răspuns al gazdei la distrugerea ţesuturilor de către microbi. Aceste procese distructive sunt iniţiate de bacterii, dar sunt propagate de celulele gazdei.

Alături de placa bacteriană, un rol important în etiopatogenia parodontopatiilor îl au modificările răspunsului imun şi modificările hormonale, între care există o strânsă legătură.

Date recente din literatura de specialitate dovedesc faptul că factorii hormonali, veritabili factori sistemici, influenţează în mod cert patologia parodonţiului marginal la femei.

Boala parodontală îmbracă diferite forme clinice caracteristice pentru fiecare din etapele biologice din viaţa sexuală a femeii, rolul, contribuţia hormonilor în determinismul parodontopatiilor fiind de necontestat. Alături de hormonii sexuali, factori deosebit de importanţi sunt şi sexul şi vârsta pacientului, femeile fiind mai afectate decât bărbaţii, iar modificările proceselor biologie duc la variaţii hormonale care au un efect important asupra ţesuturilor parodontale.

În mod obişnuit, forma clinică întâlnită în toate aceste perioade este gingivita: gingivita de pubertate, gingivita din cursul ciclului menstrual, gingivita de sarcină, gingivita consecutivă utilizării contraceptivelor orale şi gingivita atrofică de menopauză. În toate aceste forme clinice, numitorul comun şi totodată factorul determinant îl constituie placa bacteriană.

Într-adevăr, hormonii sexuali se numără printre principalii factori care influenţează etiopatogenia bolii parodontale.

Hormonii sunt molecule care modulează reproducerea, creşterea, dezvoltarea, menţinerea homeostaziei, ca şi producerea, utilizarea şi stocarea energiei (246).

Efectele hormonale reflectă modificările fiziologice şi patologice în aproape toate ţesuturile din organism. Receptorii de estrogeni, progesteron, ca şi de androgeni, au fost localizaţi în ţesuturile parodontale (164). În consecinţă, dereglările, modificările endocrine, au un impact important în patogenia bolilor parodontale.

Modificările condiţiilor parodontale sunt asociate cu un nivel variat al hormonilor sexuali. Această asociere este evidentă în clasificarea recentă a bolii parodontale făcută de Armitage în care gingivitele din cursul etapelor biologice ale femeii (pubertate, ciclu menstrual, sarcină, menopauză) îşi au un loc bine stabilit.

Hormonii steroizi sexuali derivă din colesterol, având în comun în structură 3 inele cu 6 atomi de carbon. Aceşti hormoni joacă un rol important în menţinerea

Scanned with OKEN Scanner

integrităţii scheletale, inclusiv a osului alveolar. Estrogenii, în speţă estradiolul, au efect şi pe metabolismul mineral al osului.

Estrogenii şi progesteronul sunt responsabili de modificările fiziologice care se produc în diferite etape fiziologice din viaţa femeii, începând cu pubertatea. Estrogenii acţionează sinergic cu progesteronul pentru a controla ciclul menstrual, controlând, de asemenea, anabolismul şi creşterea proteinelor (10; 381). Ambii hormoni au acţiuni biologice semnificative asupra tuturor organelor şi sistemelor, inclusiv asupra cavităţii orale (246; 291; 381). În mod specific, estrogenii pot influenţa citodiferenţierea stratului scuamos al epiteliului, precum şi sinteza şi menţinerea fibrelor de colagen. Receptorii de estrogeni au fost descoperiţi în celulele osteoblaste, în fibroblaştii din periost, din lamina proprie şi din ligamentul periodontal. Clinic femeile cu valori ale estrogenilor în cantitate suficientă au o placă microbiană importantă, dar fără inflamaţie gingivală comparativ cu pacientele cu nivel scăzut de estrogeni. Aceasta sugerează că mediatorii inflamaţiei pot fi afectaţi de nivelul estrogenilor în producerea prostaglandinelor fiind implicaţi pe lângă estrogeni şi progesteronul (247). Se speculează că nivelul hormonal de estrogeni este esenţial pentru protecţia parodonţiului, nivelul circulant de estrogeni fiind invers proporţional cu prevalenţa bolii parodontale. Alte efecte ale estrogenilor asupra parodonţiului sunt prezentate mai jos:

- creşterea, mărirea plăcii bacteriene, fără inflamaţie gingivală (*Reinhard şi colab., 1999*);
- inhibarea citokinelor proinflamatorii de către celulele măduvei (*Gordon şi colab., 2001*);
- reducerea inflamaţiei de către celulele T (*Josefsson şi colab., 1992*);
- supresia producerii de leucocite de către celulele din măduva osoasă (*Chelenitte şi colab., 1998*);
- inhibarea chemotaxisului PMN (*Ito şi colab., 1999*);
- stimularea fagocitozei PMN (*Hofmann şi colab., 1986*).

Progesteronul este alt hormon care s-a demonstrat că are efect asupra parodonţiului:

- creşterea producerii de prostaglandine (*El Attar 1976; Smith şi colab., 1986*);
- creşterea leucocitelor PMN;
- reducerea efectului antiinflamator al glucocorticoizilor (*Feldman şi colab., 1975; Chen şi colab., 1977*);
- alterarea sintezei colagenului modificat şi a proteinelor necolagenice (*Willershausen şi colab., 1991*);
- alterarea metabolismului fibroblaştilor PD (*Nanba şi coalb., 1989; Sooriyamoorthy şi Gover, 1989; Tilakarante şi Soory, 1999*);
- creşterea permeabilităţii vasculare (*Abraham şi colab., 1996*).

Scanned with OKEN Scanner

Date experimentale, epidemiologice şi clinice, au demonstrat că progesteronul este activ în metabolismul osos şi poate juca un rol important în formarea şi resorbţia osoasă. Studiile au arătat că progesteronul poate exercita o acţiune directă pe os, angajând receptorii osteoblastici, sau indirect prin competiţie cu receptorii glucocorticoizilor.

Cât priveşte testosteronul, hormon masculinizant, în condiţii fiziologice acesta participă la metabolismul şi întreţinerea masei osoase, iar în condiţii patologice în boala parodontală, reduce producţia IL-6 ş de prostaglandine (247).

Factorii care influenţează efectele hormonilor asupra parodonţiului

Numeroşi factori influenţează efectele hormonilor asupra parodonţiului. Printre aceştia se numără sexul, vârsta şi suplimentarea hormonală.

Sexul. Sexul individului joacă un rol important în schimbările, în modificările care au loc în densitatea osului, femeile fiind mai afectate decât bărbaţii. 80% dintre persoanele cu osteoporoză sunt femei, care au, astfel, şanse sporite de a face fracturi de col femural, ca şi boală parodontală. Totuşi, în privinţa bolii parodontale datele din literatură sunt contradictorii, importanţa sexului în boala parodontală rămâne de clarificat. La menopauză, prin scăderea estrogenilor, densitatea osoasă scade, la fel şi densitatea osului alveolar (247).

Vârsta. Modificările, schimbările din perioadele biologice ale femeii, duc la variaţii hormonale, care au un efect important asupra ţesuturilor parodontale. Pubertatea, ciclul menstrual, sarcina, menopauza, ca şi suplimentarea hormonală prin estroprogestive (anticoncepţionale) sau tratament hormonal de substituire, au un impact deosebit asupra paradonţiului, asupra ţesuturilor gingivale.

În mod obişnuit, forma clinică, întâlnită în toate aceste perioade este gingivita: gingivita de pubertate, gingivita din cursul ciclului menstrual, gingivita de sarcină, gingivita consecutivă utilizării contraceptivelor orale şi gingivita atrofică de menopauză. În toate aceste forme clinice numitorul comun şi totodată factorul determinant îl constituie placa bacteriană.

Aşadar, hormonii au un rol esenţial în reglarea unor mecanisme homeostatice. Concentraţiile optime ale hormonilor determină o funcţionalitate normală a sistemului imunitar, iar modificările lor cantitative induc perturbări ale acesteia, modificând rezistenţa faţă de agenţii patogeni. Astfel, este cunoscut faptul că nivelul crescut al hormonilor sexuali feminini în sarcină induce şi modificări imunologice, determinând o imunodepresie.

Această interdependenţă între funcţia imunitară şi sistemul endocrin a determinat apariţia unei noi discipline, imunoendocrinologia.

În această ordine de idei, în timpul sarcinii există o predispoziţie spre boala parodontală, datorită modificărilor hormonale fiziologice. Studii recente subliniază că nivelul ridicat al hormonilor sexuali feminini în sarcină poate creşte susceptibilitatea la parodontopatii, la gingivite.

Scanned with OKEN Scanner

Gingivita de sarcină apare ca rezultat al creşterii nivelului circulant al progesteronului şi efectele acestuia pe microcirculaţia vasculară. În studii experimentale efectuate, progesteronul aplicat local a determinat modificări ale microvascularizaţiei, ca dilataţia, permeabilitatea crescută şi proliferarea (neoformaţia capilară). Tot în condiţii de experiment, gingivita provocată în săptămâna 25 de sarcină a demonstrat că augumentarea severităţii simptomelor gingivale în sarcină reflectă efectul creşterii nivelului estrogenilor şi progesteronului pe microcirculaţie. De asemenea, s-a sugerat că substratul manifestărilor gingivitei, ca edemul şi sângerarea, îl constituie tot creşterea hormonilor steroizi- progesteronul şi estrogenii. Astfel, aceşti hormoni ar reduce sinteza glicozaminoglicanilor şi afectează ţesutul conjunctiv, favorizând instalarea edemului. Şi sângerarea gingivală ar fi determinată de efectul acestor hormoni, de efectul acestora pe vasele sangvine, pe microcirculaţie.

Nici efectele indirecte ale progesteronului nu sunt de neglijat, acestea stimulând atât producerea de prostaglandine, cât şi creşterea *in vivo* a bacteriilor gram-negative anaerobe, ca *Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia* sau *Tannerella forsythensis*. Atât prostaglandinele, cât şi bacilii gram-negativi accentuează inflamaţia gingivală, în special în trimestrul II de sarcină. Prostaglandinele vor continua acţiunea iniţiată de progesteron asupra microvascularizaţiei gingivale, iar bacilii gram-negativi, prin secreţia de lipopolizaharide, vor stimula producerea locală de citokine (IL-1β, IL-6, IL-2, IL-10, TNF-α etc.).

Progesteronul reglează şi sinteza de IL-6, făcând ca gingia să fie mai puţin rezistentă la inflamaţia produsă de bacterii. Pe de altă parte, *IL- 1β declanşează un răspuns imun care determină producerea de metaloproteinaze de către fibroblaştii gingivali, mecanism care este inhibat de progesteron*. Această modulare steroidiană a enzimelor proteolitice poate explica de ce gingivita de sarcină nu evoluează spre parodontită.

Aşadar, placa bacteriană, hormonii sexuali feminini şi citokinele sunt responsabile de instalarea gingivitei de sarcină şi de manifestările clinice ale acestora.

Iată, deci, tot atâtea argumente, tot atâtea exemple, care fundamentează conceptul modern de imunoendocrinologie.

Legat de influenţele hormonale, trebuie subliniat impactul carenţei de estrogeni la menopauză asupra parodonţiului marginal la femei.

Într-adevăr, menopauza, perioada de oprire definitivă a menstruaţiei, ca urmare a încetării activităţii ovariene, poate fi însoţită de un întreg cortegiu de manifestări patologice, datorate carenţei estrogenice.

Dintre aceste manifestări, osteoporoza, caracterizată prin reducerea masei osoase, are mari implicaţii medico-sociale.

În acelaşi timp, la menopauză, boala parodontală poate îmbrăca forme clinice variate, de la gingivita atrofică de menopauză, „gingivita atrofică senilă", până la forme severe, cu evoluţie rapidă, tenace, soldate cu mobilitate dentară şi pierderea de dinţi. Numitorul comun al osteoporozei şi bolii parodontale la menopauză este

Scanned with OKEN Scanner

acelaşi, carenţa de estrogeni, ambele entităţi având aceiaşi factori de risc. Măsurarea densităţii minerale osoase este de mare importanţă pentru diagnosticul osteoporozei sau bolii parodontale, în scopul prevenirii şi tratării complicaţiilor. Între densitatea osului mandibular şi oaselor sistemice există o relaţie, o legătură, în sensul că densitatea osului mandibular este un indiciu al densităţii minerale a osului sistemic. Măsurarea densităţii minerale osoase se efectuează prin metoda absorbţiei duale cu raze X (DEXA) sau prin ultrasunete. Pentru măsurarea densităţii osului mandibular se utilizează metoda absorbţiei duale cu raze X, radiografia panoramică şi intraorală.

Într-un studiu recent, pe un lot de femei cu osteoporoză a oaselor sistemice, s-a constatat şi o masă osoasă mandibulară scăzută şi cortex subţire (200). Este incontestabil că la menopauză, pierderea osoasă este cauzată de carenţa de estrogeni.

Din acest considerent s-a instituit tratamentul hormonal de substituţie (THS) cu estrogeni şi progesteron, acesta din urmă fiind administrat pentru protecţia endometrului.

Rezultatele obţinute au dus la concluzia că THS scade sângerarea gingivală. Alte studii au încercat să demonstreze o relaţie între THS şi scăderea pierderii dentare la menopauză – rezultatele arătând o scădere cu 36% a pierderii dentare la femeile care au urmat THS.

Pe de altă parte, procesele patogenice ale bolilor parodontale sunt, în mare parte, rezultatul răspunsului imun al gazdei, la agresiunea bacteriană din placa dentară.

În cadrul răspunsului imun, în parodontopatii cresc atât valorile imunoglobinelor, cât şi valorile fracţiunii C3 a complementului, care evoluează în concordanţă cu valorile IgG şi IgM serice.

Strâns legată de complement este proteina C reactivă (PCR), o proteină de fază acută a inflamaţiei, sintetizată de hepatocit. Funcţia biologică a acesteia constă în activarea complementului, fiind prezentă în serul bolnavilor cu sindroame inflamatorii, deci şi în parodontopatii. Se cunoaşte astăzi că sarcina se caracterizează printr-o invadare hormonală a organismului femeii, placenta fiind considerată o veritabilă glandă endocrină. În această ordine de idei, răspunsul imun în boala parodontală asociată sarcinii prezintă o serie de particularităţi, legate de imunodepresia indusă de această invadare hormonală. Această imunodepresie este tradusă prin scăderea imunoglobulinelor G, M şi A, fracţiunea C3 a complementului rămânând crescută.

Iată de ce, în aprecierea răspunsului imun în boala parodontală asociată sarcinii, trebuie ţinut cont de starea de imunodepresie caracteristică gestaţiei.

Într-adevăr, răspunsul imun în boala parodontală asociată sarcinii se caracterizează prin creşterea moderată a IgM şi IgG serice, fracţiunii C3 a complementului seric şi nu prin creşterea accentuată a acestora, aşa cum se produce în parodontopatiile din afara sarcinii.

Scanned with OKEN Scanner

Dar în răspunsul imun din sarcină, mediatorii procesului inflamator, citokinele şi prostaglandinele (PG), ca şi interrelaţiile dintre acestea şi modificările hormonale au o importanţă deosebită.

Într-adevăr, ţesuturile inflamate produc, în cadrul răspunsului imun, cantităţi importante de citokine proinflamatorii şi prostaglandine (PG), în principal IL-1β, UL-6, TNF-α, PGE2 etc., care pot avea efecte sistemice asupra gazdei. Studii recente sugerează că PGE2 şi citokinele IL-1β şi TNF-α joacă un rol important în declanşarea spontană, fiziologică a naşterii, dar şi în prematuritatea patologică, în declanşarea travaliului prematur.

Nivelele crescute de citokine şi PGE2 din lichidul amniotic cresc constant în timpul sarcinii, până se atinge un nivel, un prag critic care declanşează travaliul, dilataţia colului şi naşterea. Romero şi colab., au constatat valori crescute ale PGE2 înainte de termen, chiar şi în absenţa unei infecţii genito-urinare clinice sau subclinice şi au postulat că multe dintre naşterile premature sunt determinate de o infecţie – în această categorie intrând şi boala parodontală. IL-1β este un stimulator potenţial al sintezei de PG în deciduă şi amnios (membrane), fiind primul factor implicat în debutul travaliului, în prezenţa infecţiei (344).

Iată, deci, care este stadiul actual al cunoştinţelor privind răspunsul imun şi influenţele hormonale în bolile parodonţiului marginal, cunoştinţe, aspecte care au fundamentat, totodată, conceptul de imunoendocrinologie.

II. Date actuale privind etiopatogenia bolii parodontale

Termenul de boală parodontală se referă, în sens strict, atât la gingivită, cât şi la parodontita marginală. Gingivita este o stare inflamatorie a ţesutului moale care înconjoară dinţii (gingia) şi este un răspuns direct al sistemului imunitar la placa microbiană care se formează pe dinţi. Parodontita se instalează după gingivită şi este influenţată tot de răspunsul imunitar şi inflamator al individului. Parodontita marginală este declanşată de placa microbiană, dar nu afectează decât o parte a populaţiei, motivul pentru care anumiţi pacienţi dezvoltă parodontita marginală mai uşor decât alţii nefiind încă elucidat.

Parodontita marginală presupune distrugerea structurii de sprijin a dinţilor, inclusiv ligamentele parodontale, ţesuturile osoase şi moi. În mod cert, parodontita marginală este cea mai gravă dintre aceste două afecţiuni, deoarece duce la pierderea dinţilor.

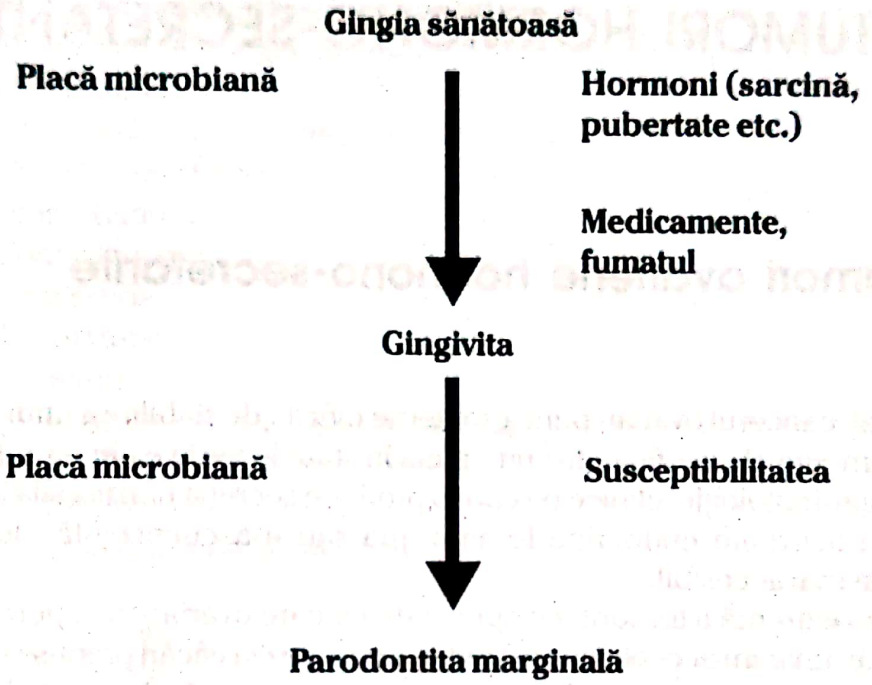
Evoluţia gingivitei în parodontita marginală presupune perioade variate de timp, în funcţie de individul la care se declanşează boala. Brecx sugerează că leziunile gingivitei au nevoie în mod normal de mai mult de şase luni să se transforme în parodontită marginală.

Gingia sănătoasă nu prezintă niciun fel de simptome histologice de inflamaţie şi este standardul după care se măsoară sănătatea orală. Din păcate, acest standard este foarte greu de atins din punct de vedere clinic, unele acumulări ale plăcii se formează chiar şi pe cele mai sănătoase şi curate danturi ale persoanelor cu gingii sănătoase din punct de vedere clinic.

Scanned with OKEN Scanner

Primele leziuni gingivale par, histologic, să prezinte o infiltrare puternică de celule inflamatorii, dar şi o prezenţă slabă a celulelor plasmatice.

Evoluţia gingivitei spre parodontita marginală este influenţată de numeroşi factori, ca diferite medicamente, fumatul, modificările hormonale care au loc la pubertate sau sarcină, susceptibilitatea individului etc.



Progresiunea de la gingia sănătoasă la gingivita şi parodontita marginală şi factorii care influenţează această evoluţie, modificată după Kinane D.

Scanned with OKEN Scanner

F. TUMORI HORMONO-SECRETANTE

I. Tumori ovariene hormono-secretante

În general, cancerul ovarian pune probleme dificile de stabilire a unui diagnostic precoce, semnele clinice fiind discrete până în stadiile tardive ale bolii. În schimb, datorită simptomatologiei clinice pe care o produce secreţia hormonală în tumorile ovariene cu activitate endocrină feminizantă sau masculinizantă, diagnosticul precoce este mai accesibil.

Varietatea extremă a tumorilor cu punct de plecare ovarian nu a permis găsirea unei clasificări unanim acceptate, existând numeroase clasificări propuse (în ultimele trei decenii au fost propuse, de exemplu, nu mai puţin de 75 de clasificări).

Clasificare oficială, care în prezent este în vigoare, este clasificarea OMS, propusă în anul 1973 de către grupul Scully (Serov, Sculoly şi Sobin). Cu toate succesele obţinute în domeniul imunologiei, biologiei moleculare, histologiei, unele tumori rămân dificil de interpretat şi încadrat histologic, deci neclasificate. De aici şi persistenţa unei terminologii confuze, unele tumori rămânând puţin studiate.

Clasificarea OMS împarte tumorile ovariene în următoarele grupe:

I. Tumori epiteliale comune

II. Tumori ale mezenchimului, tumori negerminale (ale cordoanelor genitale sau sexuale)

A. Tumora cu celule de granuloasă şi stromale

1. Tumora cu celule de granuloasă.
2. Tumori din grupul fibro-tecal:

- tecom
- fibrom
- neclasate

B. Androblastom (arenoblastom):

1. Tumori bine diferenţiate:

- androblastom tubular: tumora cu celule Sertoli (adenomul tubular Pick)
- androblastom tubular cu celule lipidice, tumora cu celule Sertoli lipidice (foliculom lipidic Lecene)

Scanned with OKEN Scanner

- tumora cu celule Sertoli Leydig
- tumora cu celule Leydig

2. Cu diferenţiere intermediară.
3. Puţin diferenţiate (sarcomatoide)
4. Cu elemente heterologe.

C. *Ginandroblastom.*

D. *Neclasate.*

III. Tumori cu celule lipidice (lipoidice)

IV. Tumori cu celule germinale

A. *Disgerminom*

B. *Tumora de sinus endodermic*

C. *Carcinom embrionar*

D. *Poliembrinom*

E. *Coriocarcinom*

F. *Teratoame*

1. Imature
2. Mature
3. Monodermice şi înalt specializate:

- guşa ovariană (struma ovarii)
- carcinoid
- guşa ovariană şi carcinoid
- altele.

G. *Forme mixte*

V. Gonadoblastom

A. *Pur*

B. *Asociat cu disgerminom sau alte forme de tumori ale celulelor germinale*

VI. Tumori ale ţesuturilor moi nespecifice

VII. Tumori neclasate

VIII. Tumori secundare (metastatice)

IX. Pseudotumori

A. *Luteomul de sarcină*

B. *Hiperplazia stromei ovariene şi hipertecoza.*

C. *Edemul masiv*

D. *Chistul folicular solitar şi chistul de corp luteinic*

E. *Chisturi foliculare multiple luteinizate şi/sau corpi luteinici (corpora luteo), endometrioza etc.*

În clasificarea OMS, în grupul III, grupul tumorilor cu celule lipidice (lipoidice), se includ tumorile care constau în celule care amintesc de celulele Leydig, celulele luteinice şi celulele corticosuprarenalelor, dar care nu pot fi identificate specific cu unul din cele 3 tipuri. În aceeaşi clasificare luteomul de sarcină, este inclus în grupul IX, al pseudotumorilor, împreună cu chisturile foliculare non-neoplazice.

Tumorile ovariene hormono-secretante fac parte, în special din grupul tumorilor negerminale, tumorile mezenchimului (cordoanelor „sexuale" sau genitale). Aceste tumori au expresie endocrină clinică, aducând în economia organismului femeii, estrogeni şi androgeni (123).

Scanned with OKEN Scanner

Expresie endocrină clinică au şi tumorile cu celule lipidice, tumorile cu celule germinale (disgerminomul, carcinomul embrionar, coriocarcinomul, teratoamele), dar şi gonadoblastomul şi chistele foliculare non-neoplazice. Şi aceste tumori pot fi considerate, după activitatea funcţională, tumori ovariene hormono-secretante.

Astfel, la fetiţe, prin excesul de hormoni aduşi în economia organismului, tipurile de tumori ovariene hormono-secretante care pot antrena o pseudopubertate precoce izo-sexuală sunt foarte variate. Ogilvy-Stuart şi Shalet (1994), prezentând datele unui studiu asupra a 43 de cazuri, arată că tipurile histologice tumorale care au determinat pubertatea precoce izo-sexuală au fost:

- celule granuloase – 27-29%;
- celule tecii granuloase – 14%;
- teratom imatur – 14%;
- celule Sertoli – 4,7%;
- coriocarcinom – 7%;
- carcinom embrionar – 2,3%;
- chiste foliculare non-neoplazice – 25,6%.

Tumorile ovariene hormono-secretante, benigne sau maligne, secretă cantităţi excesive de hormoni, cu efecte endocrine cu caracter patologic. Efectele endocrine ale tumorilor ovariene hormono-secretante sunt de feminizare sau dimpotrivă, de masculinizare sau de hipercorticism.

Să urmărim, pe baza clasificării OMS şi după activitatea funcţională, cele mai importante tumori ovariene hormono-secretante.

Tumorile estrogeno-secretante, benigne sau maligne provin din ţesuturile estrogeno-secretante (tumorile granuloase şi tecomul), având o activitate endocrină feminizantă.

Tumorile ovariene cu celule granuloase

Frecvenţa cu care se întâlnesc aceste tumori este scăzută, 0,6-3% din cazuri, fiind de 6-10 ori mai frecvente decât arenoblastomul (Varangot).

Riscul malignizării în tumorile ovariene cu activitate endocrină feminizantă nu este de neglijat, producându-se într-un procent de 10-20%.

De obicei, tumorile cu celule granuloase sunt unilaterale, cele bilaterale întâlnindu-se doar în 5-8% din cazuri. Macroscopic, aceste tumori sunt solide, solide-chistice şi chistice, rotunde sau ovalare, cu suprafaţa netedă sau rugoasă, având dimensiuni cuprinse între 3-4 mm şi 20.30 cm. Microscopic, se descriu forme micro- şi macrofoliculare, trabeculare şi difuze (Hockman şi colab., 1991).

Tabloul clinic realizat de hiperestrogenia produsă de tumorile feminizante de ovar, îmbracă aspecte clinice variate, în funcţie de vârsta bolnavelor. Astfel, la fetiţe, hiperestrogenia determină tabloul clinic al unei pseudopubertăţi precoce izosexuale, caracterizate prin dezvoltarea precoce a organelor genitale externe şi a sânilor, cu apariţia pilozităţii sexuale şi a unei hemoragii uterine reduse, precum şi prin accelerarea creşterii.

La femeia în plină activitate sexuală se întâlnesc doar tulburări menstruale banale, dar inconstante, uneori sterilitate prin hiperestrogenie.

Scanned with OKEN Scanner

În sfârşit, la menopauză, se produce o feminizare accentuată, tradusă prin creşterea de volum a sânilor, mastodinie, creşterea libidoului, apărând şi metroragii.

Examenele complementare fac dovada producerii excesive de estrogeni:

- frotiurile vaginale, care conţin elemente superficiale, cheratinizarea vaginului fiind un efect estrogenic;
- biopsia de endometru, care arată o hiperplazie glandulo-chistică;
- dozările hormonale, care arată niveluri crescute de estrogeni.

Conduită. În perioada prepubertară, dacă examenul histopatologic confirmă benignitatea tumorii, simpla ablaţie a acesteia este suficientă, ovarul restant asigurând dezvoltarea somatică şi sexuală.

Dacă examenul histopatologic confirmă malignitatea tumorii, conduita terapeutică de urmat este foarte delicată, actul chirurgical trebuind să fie urmat de radioterapie, având în vedere că aceste tumori sunt radiosensibile.

Evoluţia postoperatorie trebuie să fie însă atent supravegheată clinic şi hormonal. După ablaţia tumorii, sindromul de pubertate precoce de obicei regresează (190). În schimb, la femeile de peste 35 de ani, se va practica histerectomia totală cu anexectomie bilaterală, tratamentul chirurgical fiind urmat, în caz de malignitate, de chimio- şi radioterapie. Prognosticul este dificil de apreciat, malignitatea fiind greu de stabilit anatomopatologic (10-33% din cazuri).

Tumorile ovariene cu celule tecale (tecomul)

Aceste tumori sunt de 3 ori mai rare în comparaţie cu tumorile ovariene cu celule granuloase. În general, tecoamele sunt considerate tumori benigne, frecvenţa acestora fiind foarte scăzută, crescând o dată cu vârsta. Tabloul clinic este dominat de feminizarea produsă de estrogenii secretaţi de tumoră: amenoree sau metroragii, mastodinii, congestii mamare etc. De multe ori, este prezent şi sindromul Meigs cu ascită şi hidrotorax. Anatomopatologic, este vorba de tumori unilaterale, rotunde sau ovoidale, de dimensiuni variabile, derivate din celulele tecale, din celulele stromei.

Secreţia de estrogeni în tumorile ovariene cu celule tecale este mai ridicată decât în cele granulosocelulare, ceea ce determină apariţia mai frecventă a cancerului de endometru (296). Pentru evaluarea secreţiei hormonale se va decurge la dozări de estrogeni, chiuretajul biopsic, va aprecia aspectul endometrului, procesele hiperplazice sunt frecvente. Utilă poate fi şi laparoscopia şi uneori chiar laparotomia diagnostică.

Fiind vorba, în marea majoritate a cazurilor, de tumori benigne, este suficientă doar ablaţia chirurgicală a tumorii.

În caz de malignitate, 4% din cazuri (V. Bonson, 1974), se va proceda la un tratament complex chirurgical (histerectomie totală cu anexectomie bilaterală urmat de chimio- şi radioterapie).

Tumorile ovariene progesterono-secretoare (luteomul)

În mod excepţional, se întâlneşte un tip de tumori granuloase sau de celule tecale, dificil de interpretat şi încadrat histologic. Aceste tumori sunt o formă intermediară între celulele tecale şi celulele de tip adrenal, şi secretă progesteron.

Scanned with OKEN Scanner

Luteomul apare de obicei între 50-70. De obicei unilaterală, este o tumoră cu dimensiuni între 2-3 cm, fără capsulă. Microscopic, luteomul conţine celule poligonale sau rotunde, distribuite sub formă de cuiburi sau cordoane, cu nuclee mari situate central sau excentric şi citoplasmă eozinofilă (296).

Luteomul, extrem de rar, se traduce atât prin manifestări clinice de feminizare, cât şi de masculinizare. În general, sunt tumori benigne, ablaţia chirurgicală a acestora fiind suficientă.

Pe lângă acest tip de luteom denumit şi stromal, se mai descrie şi un altfel de luteom, luteomul de sarcină, în clasificarea OMS fiind încadrat în grupul pseudotumorilor. Luterinizarea excesivă are loc în timpul sarcinii fiind produsă de stimularea prelungită cu gonadotropina corionică. Deşi majoritatea luteoamelor sunt hormonal inactive, la unele gravide determină sindromul de virilizare, care apare în trimestrul doi de sarcină. În lăuzie, semnele de virilizare dispar treptat, luteomul fiind supus autoinvoluţiei. Acesta este şi motivul pentru care în clasificarea OMS luteomul de sarcină este încadrat în grupul pseudotumorilor.

Tumorile ovariene androgeno-secretante (arenoblastoamele sau androblastoamele)

Arenoblastomul este o tumoră de obicei benignă, care provine din elementele embrionare masculine care persistă în ovarul normal, celulele Sertoli şi Leydig, din mezenchimul mezodermal, situate în regiunea hilului ovarian. Frecvenţa acestor tumori virilizante este rară, 5-10% din tumorile ovariene, vârsta de elecţie când apare fiind între 20-30 de ani. Tabloul clinic se traduce prin amenoree (83%), atrofie mamară, hirsutism (93%) din cazuri, modificarea vocii şi hipertrofia clitorisului (50%din cazuri), atrofie vulvară. La început apare defeminizarea, după care apar şi semnele de masculinizare, simptomatologia evoluând lent. Dozările hormonale evidenţiază valori scăzute de estrogeni, iar un nivel de peste 2 ng/ml testosteron în sângele venos periferic, indică prezenţa unei tumori ovariene androgeno secretante (M. Soules, 1978). Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu tumorile adrenale şi hiperplazia adrenală congenitală virilizantă cu exprimare tardivă.

În clasificarea OMS, androblastoamele se împart în tumori înalt diferenţiate (bine diferenţiate), tumori cu diferenţiere intermediară şi tumori puţin diferenţiate (sarcomatoide).

Tumorile înalt diferenţiate, după tipul celular şi activitatea funcţională, se împart în:

a. tumora cu celule Sertoli, sau androblastomul tubular, benignă, întâlnită foarte rar, cu dimensiuni cuprinse între 2-18 cm, încapsulate şi cu structură tubulară (mici tuburi tapetate cu celule Sertoli);

b. androblastomul tubular cu celule lipidice, variantă foarte rară, derivă din celule Sertoli, semnul distinctiv al acestei tumori fiind cantitatea marea de lipide incluse în celule Sertoli, ceea ce le conferă o dimensiune exagerată (296);

c. tumora cu celule Sertoli şi Leydig sau adenomul testicular, foarte rară, este unilaterală, cu dimensiuni între 0,5-20 cm, cu suprafaţa netedă şi încapsulată şi cu structură lobulară. Este formată din structuri tubulare tapetate cu celule Sertoli, printre care se intercalează celule Leydig care secretă androgeni;

Scanned with OKEN Scanner

d. tumora cu celule Leydig, cu un pronunţat efect virilizant, unilaterală, cu dimensiuni între 1-15 cm, de consistenţă moale şi fără capsulă. În tumoră celulele Leydig sunt distribuite compact, sub formă de cordoane dense.

Androblastoamele cu diferenţiere intermediară şi puţin diferenţiată. În definirea OMS, sunt tumori care constau din ţesut asemănător cu gonadele indiferente. De obicei sunt unilaterale, cu dimensiuni între 1-30 cm şi încapsulate.

Androblastomul cu elemente heterologice. Cu manifestări clinice asemănătoare cu celelalte tipuri de androblastom, aceste tumori conţin unele elemente heterologice: tuburi şi chisturi tapetate de epiteliu cilindric, umplute cu mucus, ţesut muscular, cartilaginos, osos sau adipos.

Ginandroblastomul este o tumoră a cordoanelor genitale de tip celular mixt în care celulele granuloase coexistă cu tubi tapetaţi cu celule Sertoli sau Leydig, întâlnindu-se între 14-59 de ani. Clinic se manifestă prin virilizare, dar se poate traduce şi prin hiperestrogenie cu metroragii.

Fiind în marea majoritatea benigne, prognosticul este în general bun, fiind suficientă doar extirparea chirurgicală. Postoperator, menstruaţia reapare, glanda mamară creşte în volum, dar vocea îngroşată şi hipertrofia clitoridiană vor persista încă mult timp.

După G. Palade, în 10-30% din cazuri, androblastoamele sunt maligne, impunând histerectomia totală cu anexectomie bilaterală, urmate de chimio- şi radioterapie.

Tumorile cu celule lipidice (lipoidice). În clasificarea OMS, această grupă cuprinde tumorile care constau în celule ce amintesc celulele Leydig, celule luteinice şi celulele corticosuprarenalelor, fără a putea fi însă identificate specific cu unul din cele 3 tipuri.

Tumorile ovariene corticoido-secretante

Sunt tumori ovariene cu ţesut de aspect suprarenal, cunoscute şi sub alte denumiri: tumori de tip suprarenal, hipernefroame, masculi – ovoblastoame. Aceste tumori pot apărea la orice vârstă şi îşi au originea, fie în celulele Leydig, de la nivelul hilului, fie în resturile embrionare de la nivelul cortexului suprarenal. Aspectul histologic aminteşte zonele glomerulare sau reticulare a corticosuprarenalelor.

Manifestările clinice sunt variate, în funcţie de hormonii secretaţi. Dacă la fetiţe (sub 10% din cazuri) produc pseudopubertate precoce, la femeia adultă poate produce sindromul de hipercorticism (facies în lună plină, adipozitate tronculară cu striuri atrofice, HTA). Dacă dozările de 17-cetosteroizi arată valori uşor crescute, care cresc după stimularea cu ACTH, 17-hidroxicorticoizii sunt semnificativ crescuţi în urma stimulării cu ACTH. Se mai notează policitemie, tulburări ale metabolismului glucidic cu tendinţe la diabet, creşterea valorilor progesteronului şi pregnandiolului, ca şi osteoporoză. Majoritatea tumorilor sunt însă masculinizate. În general, sunt tumori benigne şi, de aceea tratamentul chirurgical va fi conservator, mai ales la fetiţe şi femeile tinere.

În caz de malignitate (7% din cazuri) şi în premenopauză, intervenţia va fi radicală, urmată de radioterapie. Ca şi în intervenţiile pentru boala Cushing, administrarea de hormoni corticoizi şi NaCl va fi însă obligatorie (256).

Scanned with OKEN Scanner

Disgerminoamele (seminoamele)

Disgerminoamele sunt o categorie rară de tumori (sub 0,1% din tumorile ovariene maligne) care fac parte din grupul tumorilor cu celulele germinale. Această categorie de tumori cu celule germinale cuprind disgerminoamele sau seminoamele, coriocarcinomul şi teratoamele. În 80% din cazuri, disgerminomul survine la femeile sub 25 ani.

Disgerminomul se întâlneşte nu numai în gonadă, ci pe tot tractul de migrare a celulelor germinale în perioada embrionară (mediastin, retroperitoneal).

Macroscopic, este o tumoră solidă, cu suprafaţă netedă, de dimensiuni mici, 3-5 cm, de obicei unilaterală, bilateralitatea (5-10%) înrăutăţind prognosticul. Microscopic, este formată din cuiburi de celule germianle, separate prin trabecule fibroase infiltrate cu limfocite (69). Disgerminomul poate fi asociat cu un, în clasificarea OMS gonadoblastom putând fi pur sau asociat cu un disegerminom sau cu alte forme de tumori ale celulelor germinale.

Clinic produce tulburări polimorfe de hipersexualitate sau hermafrodism, putând evolua şi cu ascită.

Tratamentul este mixt, constând în asocierea la tratamentul chirurgical (histerectomie totală cu anexectomie bilaterală) a radioterapiei. De notat că radioterapia are o indicaţie majoră: seminomul ovarian care este particular radiosensibil. De notat că asocierea radioterapiei la tratamentul chirurgical, scade rata recidivelor, crescând şi rata supravieţuirii (69).

Struma ovarii

Este o tumoră ovariană foarte rară din grupul teratoamelor, care conţine ţesut tiroidian şi care se asociază, în marea majoritate a cazurilor, cu chisturi dermoide ale ovarelor. Acesta, ar fi, după J. Villar şi colab. (citaţi de Milcu şi Muster), un argument în favoarea originii teratomatoase a acestei tumori. În aproximativ 10% din cazurile de strumă ovariană se produc fenomene de tireotoxicoză (această tumoră având aspect macroscopic şi microscopic de guşă nodulară). Macroscopic, tumora este de obicei unilaterală, de dimensiuni între 1-20 cm, de formă neregulată, cu suprafaţă netedă. Microscopic, tumora are o structură identică cu cea a glandei tiroide, fiind formată din cavităţi multiple, care conţin coloid şi sunt tapetate cu epiteliu cubic (209). Uneori, evoluţia strumei ovariene este însoţită şi de ascită şi se malignizează rar. Tratamentul este chirurgical şi constă în extirparea tumorii, după care fenomenele clinice dispar rapid (256).

Gonadoblastomul (tumora Scully)

Această tumoră a fost descrisă de acesta în anul 1953, fiind întâlnită rar.

În clasificarea OMS, gonadoblastom putând fi pur sau asociat cu un disegerminom sau cu alte forme de tumori ale celulelor germinale.

În constituţia gonadoblastomului intră două tipuri de celule: celule mari, embrionare, asemănătoare celulelor disgerminomului sau seminomului şi celule mici, care amintesc de granuloasa imatură sau celule Sertoli. În plus, stroma poate conţine

celule asemănătoare celor luteinice şi celulelor Leydig. De dimensiuni variabile (în medie 1-5 cm) şi formă rotundă, suprafaţa este netedă, iar consistenţa moale, elastică sau dură în cazuri de calcifiere. De obicei este unilaterală, dar în 1/3 din cazuri poate fi bilaterală. Microscopic, pe lângă celule embrionare frecvente, se întâlnesc şi corpusculi hialini. În celulele embrionare, foarte rar se pot observa şi mitoze (296).

J. Teber (1967) denumeşte aceste tumori gonocitoarne, făcând următoarea clasificare a gonadoblastoamelor:

- gonocitomul I – tumoră hormonal inactivă, conţinând exclusiv celule embrionare;
- gonocitomul II – tumoră estrogenă, care conţine celule embrionare, granuloase şi Sertoli;
- gonocitomul III – tumoră masculinizată, care conţine celule embrionare, granuloase, Sertoli, Leydig şi luteinizate;
- gonocitomul III – tumoră germinogenă virilizantă, în asociere cu hiperplazia celulelor hilare sau focare de celule (Paladi, 1999). De notat că s-au emis foarte multe teorii privind provenienţa şi natura gonadoblastelor, până în prezent neexistând o unanimitate de vederi în această problemă.

Vârsta la care se întâlnesc aceste tumori variază între 6-28 ani, predominând între 16-25 ani.

După manifestările clinice, R. Scully descrie două mari grupe clinice: cu fenotip feminin şi fenotip masculin. Fenotipul feminin este cel mai frecvent, întâlnit în 85% din cazuri şi se împarte în două subgrupe: bolnave fără semne de virilism şi cu semne de infantilism genital şi bolnave cu semne de virilism.

În prima subgrupă, glandele mamare sunt normal sau slab dezvoltate, pacientele peste 15ani prezentând amenoree sau oligomenoree. Uterul este de regulă infantil, endometrul este atrofic, iar trompele pot fi normale, dar epiteliul este nefuncţional. Uneori, ca urmare a creşterii tumorii, bolnavele pot prezenta o durere în hipogastru.

În subgrupa cu virilism, mai rară, simptomele principale sunt amenoreea şi virilismul. Uterul este aproape totdeauna infantil, iar clitorisul este hipertofiat, glandele mamare fiind slab dezvoltate. Tipul glandei sexuale din care se dezvoltă tumora nu poate fi stabilit sau reprezintă testicule imature.

Acelaşi lucru se poate spune şi despre tipul glandei sexuale din care apare tumora în cazul bolnavelor cu gonadoblastom şi fenotip masculin.

Această grupă, a bolnavelor cu gonadoblastom şi fenotip masculin, se întâlneşte mai rar, doar în 15% din cazuri. La aceste bolnave sunt prezente constant anomalii ale organelor genitale externe, uterul este prezent, dar infantil, iar în unele cazuri se constată ginecomastie (296).

Conduită. Majoritatea acestor tumori fiind benigne, ablaţia tumorii împreună cu gonada este suficientă. În caz de disgenezie a gonadei opuse, se practică gonadectomie bilaterală, H. Schellhas, recomandând, în această situaţie şi histerectomie totală (296).

Scanned with OKEN Scanner

II. Tumori suprarenaliene hormono-secretante

Tumorile suprarenaliene hormono-secretante se împart, după tipul şi după caracterul secreţiei, în tumori suprarenaliene ***androgeno-secretante***, care pot fi benigne sau maligne, şi în tumori cu ***secreţie mixtă***, androgenică – glucocorticoidă şi/sau mineralocorticoidă. Acest tip de secreţie mixtă (androgenică – glucocorticoidă şi/sau mineralocorticoidă) pledează pentru caracterul malign al tumorii (236).

Diagnostic pozitiv

Diagnostic clinic. Tumorile suprarenaliene androgeno-secretante sunt rare, un **hirsutism** sever, asociat la un **sindrom de virilizare** cu evoluţie rapidă traduc o hiperandrogenie tumorală fie ovariană, fie suprarenaliană.

Hirsutismul sever, asociat cu sindromul de virilizare cu evoluţie severă, se manifestă clinic prin tulburări menstruale, amenoree, alopecie androgenă, distribuţia androgenă a ţesutului adipos, hipertrofia maselor musculare, îngroşarea vocii, clitoromegalie, alături de semne de defeminizare (hipotrofia/atrofia mamară şi atrofia mucoasei genitale).

Prezenţa semnelor clinice de hiperandrogenie invită la efectuarea explorărilor hormonale, în primul rând la dozarea testosteronului (T).

Investigaţiile paraclinice

Explorările hormonale. Diagnosticul se bazează pe dozarea androgenilor plasmatici, în primul rând a testosteronului (T) seric total, care are valori superioare la 1,5-2 ng/ml.

Constatarea acestor valori recomandă recurgerea la alte investigaţii mai aprofundate, dozarea T seric total având doar valoare pentru screening-ul iniţial. Dozarea T seric total este cel mai validat test pentru screening-ul iniţial. Utilizarea dozării doar a testosteronului liber în hiperandrogenism este redusă, datorită nivelului disproporţionat crescut al T liber faţă de T total, prin scăderea SHBG (sex hormone binding globulin) datorită excesului androgenic.

Dehidroepiandrosteron-sulfatat (DHEA-S) este net crescut, spre deosebire de hiperandrogenia tumorală de origine ovariană. Valorile de peste 800 μg/dl sugerează o tumoră adrenală.

Destul de rar, însă, în carcinoamele adrenale, valorile DHEA-S nu sunt crescute, datorită lipsei activităţii de sulfatare la nivelul ţesutului tumoral.

Concomitent cu creşterea DHEA-S, se constată şi niveluri ridicate de 17-cetosteroizi, cele mai înalte valori constatându-se în corticosuprarenaloame (236).

Δ (delta) 4-androstendionul este moderat crescut, dozarea cortizolului liber urinar în 24 de ore se va efectua în faţa oricărei suspiciuni de hipercortizolism asociat, în timp ce testul de stimulare cu ACTH se foloseşte pentru diagnosticul diferenţial al hiperplaziei adrenale congenitale prin deficit de 21-hidroxilază.

De notat că absenţa frenării, supresiei, prin dexametazonă a DHEA-S, a 17-cetosteroizilor şi a cortizolului plasmatic pledează pentru o tumoră virilizantă suprarenaliană.

Trebuie, de asemenea, notat că în faţa unei secreţii care pare pur androgenică la dozarea iniţială, absenţa frenării, supresiei, cortizolului prin dexametazonă pledează pentru o tumoră suprarenaliană.

Scanned with OKEN Scanner

Această constatare avertizează că aceste tumori secretante iniţial de androgeni pot să evolueze spontan spre un hipercortizolism asociat (236).

Pe lângă aceste explorări hormonale, în orice situaţie cu oligo- sau amenoree, se recomandă dozarea TSH, FSH, LH şi a prolactinei, chiar în lipsa galactoreei, valori crescute ale acesteia din urmă comandând investigaţia imagistică a regiunii hipotalamo-hipofizare.

Explorări morfologice

Diagnosticul topografic, diagnosticul de localizare

Diagnosticul topografic al tumorilor suprarenaliene se stabileşte cu uşurinţă, graţie progreselor realizate în ultimul timp de imagistica medicală.

Pentru diagnosticul unei tumori suprarenaliene se poate recurge la o ecografie pelvină, CT sau RMN; tomodensitometria abdominală rămâne, însă, cel mai bun examen pentru vizualizarea acesteia. O masă al cărei diametru este mai mare de 5 cm, prost delimitată şi heterogenă, pune problema unei tumori suprarenaliene. În schimb, pentru tumorile de talie mică, sub 5 cm diametru, diagnosticul este mai dificil.

Un element promiţător poate fi calculul densităţii spontane, care reflectă conţinutul în lipide al tumorii: o densitate scăzută traduce un conţinut lipidic ridicat, pledând pentru benignitatea tumorii (236).

Rezonanţa magnetică nucleară (RMN) poate contribui la diagnosticul de malignitate, vizualizând zone de necroză hemoragică şi evidenţiind un aspect de hiposemnal în T_1 asociat la un hipersemnal în T_2; prezenţa calcificărilor pledează, de asemenea, în favoarea malignităţii, iar conţinutul de lipide poate fi şi el evaluat prin RMN. Aceasta este utilă şi preoperator, pentru o mai bună vizualizare a extensiei locoregionale a unei tumori voluminoase care evocă o tumoră corticosuprarenaliană (236). De notat că RMN este o investigaţie specifică, mai ales pentru evaluarea imagistică ovariană şi mai puţin pentru patologia suprarenaliană.

Cateterismul venelor suprarenaliene, metodă invazivă şi dificilă, şi-a pierdut din interes, locul acesteia fiind luat astăzi de imagistica medicală. În cazurile cu sindrom de virilizare şi T>2 ng/ml, la care imagistic nu s-au decelat formaţiuni tumorale adrenale sau ovariene, se va recurge la laparoscopie sau chiar laparotomie.

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial va elimina, în primul rând, tumorile ovariene.

Astfel, apariţia neregularităţilor menstruale şi a hirsutismului sau acneei la scurt timp după menarhă, sunt tipice pentru sindromul de ovare polichistice (SOPC), la care se asociază şi T < 1,5 ng/ml. La examenul clinic se pot întâlni semne sugestive pentru o etiologie particulară, ca dispoziţia facio-tronculară a obezităţii, cu striuri violacee abdominale, fragilitate vasculară în sindromul Cushing, galactoree în hiperprolactinemie, iar palparea abdominală şi examenul genital pot decela prezenţa unei tumori pelvine.

Adrenarha precoce sau istoricul familial de hiperplazie adrenală congenitală (CAH – congenital adrenal hyperplasia), orientează către un sindrom de hiperplazie adrenală congenitală cu debut tardiv (forma heterozigotă de deficit de 21-hidroxilază).

CAH cu debut tardiv asociază adrenarhă prematură, hirsutism precoce şi hiperpotasemie.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul în CAH cu debut tardiv se stabileşte prin dozarea de cortizol şi 17-hidroxiprogesteron (17-OH-P) bazal şi la 60 de minute după stimularea rapidă cu ACTH 25 micrograme: valoarea stimulată a 17-OH-P peste 1000 ng/dl este sugestivă pentru CAH. Δ-4-androstendionul este androgenul cel mai crescut, T este uşor crescut sau normal, iar DHEA-S este normal sau uşor crescut, în funcţie de nivelul deficitului enzimatic.

Diagnosticul diferenţial mai are în vedere excluderea unui **hirsutism idiopatic**, în care Δ-4-androstendionul este normal sau uşor crescut, DHEA-S este normal sau puţin crescut, ecografia fiind şi ea utilă, sau a unor cauze mai rare de hiperandrogenism: **hiperandrogenismul iatrogen**, apărut după administrarea derivatelor progesteronice cu efect androgenic, danazol, substanţe anabolizante, **hipertecoza ovariană**, în care T < 1,5 ng/ml, **hipertricoza** izolată, indusă medicamentos sau **sindroamele de rezistenţă severă la insulină** (sindrom HAIRAN – hyperandrogenism insulin resistence acanthosis nigricans), hipotiroidismul primar, anorexia nervoasă etc.

Histologie. Câteva aspecte histologice pledează în favoarea malignităţii: prezenţa nucleilor voluminoşi polimorfi, numeroase mitoze, invadarea capsulei şi a vaselor, zone de necroză sau hemoragice.

Prezenţa anomaliilor structurale şi expresia genelor IGF constituie un marker molecular predictiv de malignitate pentru o tumoră suprarenaliană şi se speră ca în viitorul apropiat, biologia moleculară să aducă un aport important la stabilirea criteriilor de malignitate (236).

Tratament. Tratamentul unei tumori suprarenaliene este chirurgical. De obicei, se recurge la chirurgia clasică, celioscopia fiind indicată doar pentru tumorile de talie mică.

Cât priveşte tratamentul medicamentos, în carcinoamele de suprarenală se poate recurge la chimioterapie complementară cu Mitotane, care poate ameliora supravieţuirea în aceste cazuri (236).

Evoluţie şi prognostic. Dacă diagnosticul unei hiperandrogenii de origine suprarenaliană se poate stabili prin investigaţii neinvazive, marea problemă rămâne evluarea prognosticului acestora.

Ca evoluţie, cu tratament, ameliorarea rapidă a hiperseboreei, acneei şi hirsutismului este regula, deşi, uneori, este necesar un tratament cu acetat de cyproteron. Celelalte manifestări ale sindromului de virilizare sunt adesea definitive.

Cât priveşte tumora, prognosticul unei tumori maligne de corticosuprarenală este rezervat, cu o supravieţuire la peste 5 ani de aproximativ 22%. Vârsta peste 40 de ani şi prezenţa metastazelor în momentul diagnosticului reprezintă factori de prognostic rezervat.

Scanned with OKEN Scanner

G. ASPECTE ENDOCRINE ALE STERILITĂȚII ȘI INFERTILITĂȚII

I. Avortul

Definiţie. Se înţelege prin avort, expulzia produsului de concepţie – viu sau mort – în primele 180 de zile de sarcină, în primele 6 luni de sarcină (înainte de 28 de săptămâni de gestaţie) sau expulzia unui făt sub 1000 g.

Clasificare. Cea mai judicioasă clasificare a avorturilor, după modul de producere, după cauzele acestora, împarte avorturile în trei categorii:

1. avortul spontan, care survine „de la sine", în afara oricărei intervenţii voluntare, locale sau generale. În cazul avortului spontan se disting:

a. avortul izolat, accidental, care apare izolat în succesiunea unei sarcini normale;

b. avortul habitual sau cu repetiţie (boala abortivă), care apare în mod succesiv la femeile care nu au născut şi care au 3 avorturi în antecedente, cu o incidenţă de 0,1% după Beard, 0,3-0,5% după Javert;

2. avortul provocat, produs în urma unor manopere voluntare, locale sau generale, de întrerupere a sarcinii;

3. avortul terapeutic, avortul provocat pentru motive medicale, în scopul prevenirii unor accidente materne grave, determinat de o boală care s-ar agrava sub influenţa sarcinii (228).

Avortul spontan şi avortul provocat se deosebesc din multe puncte de vedere.

Din punct de vedere clinic, esenţială în avortul spontan este determinarea cauzei sale, iar în avortul provocat, esenţiale sunt diagnosticul şi tratamentul complicaţiilor.

Din punct de vedere al prognosticului, evoluţia avortului spontan este obişnuit benignă, spre deosebire de evoluţia celui provocat, în care apar complicaţii frecvente şi grave.

Din punct de vedere social, avortul spontan este o boală, iar avortul provocat este considerat o crimă.

Scanned with OKEN Scanner

1. Avortul spontan. Avortul endocrin

Incidenţă. Frecvenţa avortului spontan ar fi de 10-15% (Froser), de 19% după Lacomme şi, de 18-20% după V. Luca, aceste diferenţe ţinând de modul de înregistrare a avorturilor şi de faptul că cele mai multe statistici se referă la cazurile spitalizate.

În general, proporţia de avorturi cu adevărat spontane variază, în limite mai largi, între 10-30%, în funcţie de morbiditate, ordinea avortului (al câtelea avort), modul de înregistrare etc.

Etiologie. Avorturile spontane au o etiologie multifactorială, dificil de stabilit – în 10-25% din cazuri, etiologia rămânând necunoscută.

Schematic, cauzele avorturilor se împart în:

A. cauze ovulare;

B. cauze materne (locale şi generale);

C. cauze, factori de mediu extern şi intern.

Cauze ovulare

a. Se înscriu, în primul rând, anomaliile cromozomiale, anomalii genetice, prezente în 2-25% din avorturile spontane, incriminate încă în urmă cu două decenii în etiologia avorturilor din prima lună de sarcină.

De subliniat faptul că procentul avorturilor genetice a fost supraestimat (50-60% în statistici mai vechi – J. Cohen), conducând la abstinenţă terapeutică într-un avort precoce. Folosirea unor tratamente hormonale eficace (Hes) a permis împiedicarea unui mare număr de avorturi spontane, fără creşterea proporţiei de copii anormali (33).

În ordinea frecvenţei se întâlnesc:

- trisomii (triplarea unor grupe de cromozomi);
- monosomii (reducerea unor seturi de cromozomi);
- poliploidii (triploidii, tetraploidii), set mai mare de cromozomi decât cel normal (66).

Mai rare, dar de prognostic grav, sunt pierderea unuia sau ambilor cromozomi sexuali (Y0, 00, X0) sau pierderea (deleţia) sau câştigul unor fragmente cromozomiale sau cromozomi (translocaţia). Cele mai frecvente sunt anomaliile numerice, dar se întâlnesc şi anomalii ale cariotipului, de unde necesitatea determinării în avorturile precoce a cariotipului.

Avortul genetic se caracterizează prin:

- metroragii precoce;
- defect de dezvoltare uterină;
- scăderea nivelurilor hormonale înainte de 10 săptămâni.

b. Alte anomalii, cauze de origine ovulară (embrion, anexe fetale), sunt:

- mola hidatiformă, în care se produce o degenerescenţă chistică a vilozităţilor placentare urmată de expulzia produsului de concepţie;
- o anomalie funiculară, mai puţin cunoscută – aplazia unei artere ombilicale.

Anomaliile endocrine (*avortul endocrin*) constituie cauza cea mai importantă, fiind responsabile de avort spontan într-un procent de 30-45% din cazuri, după B. Seguy. Deficienţele funcţionale ale corpului galben, ale placentei sau ale ambelor compartimente (organele principale care secretă hormonii de sarcină) conduc la

insuficienţă de secreţie hormonală (estrogeni, progesteron şi gonadotropine) care determină oprirea dezvoltării oului.

Rolul cel mai important în menţinerea sarcinii îi revine echilibrului dintre estrogeni şi progesteron. Orice rupere a acestui echilibru antrenează o ameninţare de avort.

Dezvoltarea sarcinii în primele 3 luni se face sub controlul endocrin al hormonilor gonadotropi corionici şi al secreţiei „în echilibru" a corpului galben în ceea ce priveşte raportul progesteron/estrogeni. Luna a III-a şi a IV-a constituie momentul critic în care ovarul predă placentei funcţia endocrin-progestativă şi orice decalaj în timp sau dezechilibru cantitativ în acest schimb de ştafetă, reprezintă momentul declanşării avortului endocrin.

Dar şi deficienţele altor glande endocrine pot fi responsabile de declanşarea avortului spontan, cunoscut fiind faptul că există o interacţiune în secreţia hormonală a tuturor glandelor endocrine: disfuncţia uneia dintre acestea poate avea răsunet şi asupra funcţiilor celorlalte glande cu secreţie internă.

Astfel, se incriminează atât rolul corticosuprarenalelor, dar mai ales cel al tiroidei. Tiroida, prin hormonul său, pare a diminua excitabilitatea uterină, insuficienţa tiroidiană putând conduce la un avort endocrin.

O hiperandrogenie poate fi uneori decelată, dar nu va fi luată în consideraţie decât dacă femeia prezintă metroragii, iar nivelul 17-cetosteroizilor urinari este superior valorii de 20 mg în 24 ore.

În avortul endocrin, vitalitatea oului poate fi apreciată prin:

- frotiuri citohormonale vaginale (de prognostic rezervat dacă indicele acidofil este mai mare de 10% şi indicele cariopicnotic mai mare de 20%);
- dozări de steroizi plasmatici sau de metaboliţi urinari;
- dozări de gonadotropine corionice (scăderea acestora este nefastă);
- examen ecografic: forma neregulată a sacului ovular, un sac gestaţional alungit, neregulat, ratatinat, îngroşat, arătând compromiterea acestuia), creşterea prezenţei de structuri fetale, apariţia BCF.

De notat că, o dată cu introducerea ecografiei, dozările hormonale şi-au pierdut aproape interesul, nefiind specifice (o activitate hormonală placentară poate persista mai multe zile după moartea embrionului).

Cauze materne

Cauzele materne se împart în:

- cauze locale şi
- cauze generale.

1. Cauzele locale uterine sunt corporeale sau cervicoistmice, fiind depistate, de obicei, prin HSG înainte de sarcină sau după avort.

a. Cauzele corporeale ale avortului spontan se întâlnesc în 15-33% din cazuri (după Honroert şi Jong) şi sunt următoarele:

- hipoplazia uterină, care reduce dimensiunile uterului, împiedicând dezvoltarea oului;
- malformaţiile (15% după Audebert), cele mai frecvente fiind uterul cloasonat (de prognostic rezervat) şi uterul bicorn;
- deformaţiile uterine printr-un miom submucos sau obstrucările parţiale ale cavităţii uterine prin sinechii (14% după Schenker);

- vicii de poziţie uterină (retroversie), endometrite.

b. Cauzele cervicoistmice sunt legate de: beanţa sau incontinenţa cervicoistmică sau insuficienţa cervicală, în care tabloul este caracteristic:

- există antecedente de:
- avort provocat cu dilataţie instrumentală de col;
- naştere forţată la dilataţie incompletă;
- naştere rapidă a unui copil mare.

Avortul este:

- tardiv în lunile 4-6 de sarcină;
- rapid şi puţin dureros, după ruperea spontană de membrane;
- conduce la expulzia unui copil viu.

Dilataţia prin manevra Hégar este foarte uşoară (8 sau 9) şi confirmă imaginea histerosalpingografică.

2. Cauzele generale sunt determinate de:

a. bolile generale: diabet, cardiopatii, HTA, orice maladie cu atingere severă a stării generale, conducând la avort;

b. bolile infecţioase acute (gripa, rujeola, scarlatina), care pot produce avortul prin moartea intrauterină a produsului de concepţie, datorită infecţiei sau intoxicării acestuia;

c. bolile infecţioase cronice, care au reputaţia de a fi abortive prin endometrita pe care o provoacă:

- sifilisul, incriminat în trecut ca fiind o cauză importantă de avort, astăzi şi-a diminuat mult din importanţă, fiind responsabil de unele avorturi în luni mari de sarcină;
- toxoplasmoza, cauză frecventă de avort în unele ţări din Europa, ca Cehia şi Slovacia;
- rikettsiozele;
- listerioza;
- chlamidiile şi micoplasmele, incriminate relativ recent în etiologia avortului spontan.

Aceste afecţiuni latente, uneori inaparente clinic, pot fi diagnosticate prin serologie specifică, şi răspund la tratamentul cu antibiotice. Bolile infecţioase sunt incriminate într-un procent de 9,72% în determinismul avortului spontan.

d. cauzele imunologice; care se pot individualiza în două categorii de anomalii imunologice:

- prima asociază la maladia abortivă prezenţa autoanticorpilor. Ei sunt susceptibili de a perturba hemostaza şi conduc la coagularea intraplacentară. Edelman a propus, de aceea, termenul de maladie abortivă autoimună. De subliniat că prezenţa antecedentelor tromboembolice sugerează şi un lupus eritematos;
- a doua este legată de scăderea toleranţei oului, care este considerat o alografă. Se ştie că trofoblastul constituie o barieră (fără îndoială chimică) pentru protejarea oului de fenomenul imunitar de rejet, de respingere. Este probabil că unele avorturi sunt date de un defect al acestui mecanism protector (un tratament imunomodulator prin injecţie de leucocite de la partener a fost propus recent, cu rezultate controversate);

Scanned with OKEN Scanner

e. carenţe alimentare şi vitaminice, unii autori atrăgând atenţia asupra carenţelor în vitamina C, P, K, E şi acid folic, avortul provocându-se prin denutriţie generală sau prin absenţa elementelor biocatalitice;

f. intoxicaţii exogene (alcoolism, tabagism, saturnism etc.), care acţionează prin intoxicaţia directă a oului.

Cauze care ţin de mediul extern sau intern

• **Traumatismele fizice** joacă un rol minor, exceptând traumatismele abdomino-pelviene directe şi trepidaţiile, care produc avortul prin dezlipiri placentare şi hemoragii uterine.

• **Traumatismele psihice**, emoţiile puternice, pot produce un avort prin acţiune nervoasă directă, cu declanşarea brutală de hormoni ocitocici sau mediatori chimici ca adrenalina, avorturile emotive fiind cunoscute de multă vreme (V. Luca).

Mecanismul sângerării în avort; fiziopatologie

Hemoragia care se produce are totdeauna ca origine nivelul zonei de inserţie a placentei şi este consecinţa unei decolări premature a acesteia, ceea ce face ca lacurile sangvine corespunzătoare să se deschidă prematur, lăsând să se scurgă sânge matern. Pe de altă parte, la nivelul vilozităţilor coriale se produc rupturi vasculare – sursă de sufuziuni sangvine. Este evident că hemoragia este cu atât mai abundentă, cu cât decolarea este mai intensă. Hemoragiile nu se opresc spontan decât după golirea uterului, deoarece numai în acest fel uterul se poate contracta şi asigura hemostaza. Atâta timp cât persistă un fragment placentar aderent, această retracţie uterină nu este posibilă.

Mecanismul avortului ar fi, după Merger, următorul: decolarea, moartea şi expulzia oului, acompaniată de o hemoragie de intensitate variabilă.

Avortul poate să se desfăşoare într-un timp (în primele două luni), eliminându-se oul în întregime sau în doi timpi (în lunile mari de sarcină), când se elimină întâi fătul şi apoi placenta.

Diagnostic

1. Diagnosticul pozitiv al avortului spontan se bazează pe date anamnestice, date clinice şi eventual date de laborator.

Anamneza riguroasă şi sistematizată va cerceta:

- antecedentele medicale: existenţa unei cardiopatii, HTA, nefropatii, diabet, afecţiuni tiroidiene;
- antecedentele ginecologice: noţiunea de sterilitate, tulburări de ciclu menstrual, disovulaţie cu insuficienţă luteală;
- antecedentele obstetricale: noţiunea de sarcină la termen, normală sau complicată cu HTA sau anomalii tromboembolice, caracterele avorturilor precedente: precoce sau tardive.

Semne clinice. Semnele clinice ale avortului spontan sunt:

- dureri pelviene, contracţii uterine dureroase de tip „colică";

- metroragii;
- modificări de col, evidenţiate prin tactul vaginal (col întredeschis sau deschis).

Tactul vaginal mai poate evidenţia:

- eventual părţi ovulare în orificiul cervical;
- volumul uterului variabil, după mărimea sarcinii;
- consistenţa uterului – păstos sau contractat – în raport cu stadiul de evoluţie a avortului.

În rezumat, deci, sindromul hemoragic, la care se adaugă modificările travaliului abortiv, predomină tabloul clinic al avortului spontan.

Examenele de laborator vor aprecia:

- dinamica hormonală, care comportă nu numai dozările HCG ale steroizilor, dar şi diverse explorări tiroidiene şi suprarenaliene;
- infecţiile bacteriene sau parazitare, folosind reacţii serologice în scopul depistării bolilor cu reputaţie abortivă;
- culturi microbiene şi examenul histopatologic al produsului avortat;
- culturi de ţesuturi pentru studiul cariotipului;
- frotiuri imunologice;
- examenul ecografic: forma regulată a sacului ovular – un sac gestaţional alungit, neregulat, ratatinat, îngroşat, traducând compromiterea acestuia – sau creşterea şi prezenţa de structuri fetale şi BCF (viabilitatea fetală).

Trebuie subliniată încă o dată superioritatea ecografiei faţă de explorările hormonale în aprecierea vitalităţii fetale: explorările hormonale şi-au pierdut aproape interesul, nefiind specifice, activitatea hormonală placentară putând persista mai multe zile după moartea embrionului.

În afara sarcinii se va recurge la efectuarea unei histerosalpingografii, pentru depistarea unei anomalii morfologice ale uterului.

Diagnosticul pozitiv al avortului trebuie completat întotdeauna şi cu diagnosticul de stadiu clinic, acest lucru având importanţă din punct de vedere al atitudinii terapeutice.

Diagnosticul de stadiu clinic al avortului. Avortul spontan se desfăşoară în mai mult etape, stadiile clinice ale acestuia fiind următoarele:

- ameninţarea de avort este stadiul în care la dureri lomboabdominale, la contracţii uterine dureroase, se adaugă metroragii, de obicei foarte mici;
- iminenţa de avort este stadiul caracteristic prin contracţii uterine dureroase, din ce în ce mai frecvente şi mai intense, metroragii importante şi apariţia modificărilor de col;
- avortul în curs de efectuare este stadiul în care se desfăşoară travaliul abortiv manifestat prin:
  - sângerări abundente;
  - modificări evidente de col (col larg deschis);
  - expulzia oului;
- avortul incomplet efectuat este eventualitatea cea mai frecvent întâlnită, se caracterizează prin:
  - hemoragii abundente;
  - diminuarea fenomenelor dureroase;
  - persistenţa modificărilor de col (colul deschis);
  - uter contractat, de volum mai mic decât vârsta sarcinii;

- avortul complet efectuat este modalitate mai rară, în care hemoragia încetează, durerea dispare și uterul involuează.

În general însă, totdeauna rămân resturi ovulare în cavitatea uterină, de unde necesitatea unui control instrumental al cavității uterine după orice avort spontan.

2. Diagnosticul diferențial. Hemoragiile din cursul avortului spontan trebuie diferențiate de alte cauze care produc sângerări în sarcină:

- sarcina extrauterină;
- sarcina molară.

Sarcina extrauterină se caracterizează prin sângerări mai mici, cu sânge negricios, dureri colicative, volumul uterului mai mic decât vârsta sarcinii, absența modificărilor de col, iar într-una din zonele anexiale, se palpează o tumoare, sediul sarcinii ectopice.

Sarcina molară se traduce, în primul rând, prin sindrom disgravidic accentuat, modificări discordante ale volumului uterului, prezența de chisturi ovariene, sindrom umoral caracteristic (400000-500000 UI gonadotropine în plasmă), aspectul ecografic tipic (imagine în „fulgi de zăpadă"). În al doilea rând, diagnosticul diferențial al avortului va fi făcut cu unele hemoragii care sunt consecința unor afecțiuni coexistente cu sarcina, prin simplul examen cu valvele:

- polipi cervicali;
- eroziuni de col;
- neoplasm de col, eventualitate mai rară, dar redutabilă;
- condiloame vaginale.

În sfârșit, se vor elimina și unele afecțiuni ginecologice ca tumorile benigne și maligne ale uterului sau ovarelor, în care anamneza, examenul clinic și investigațiile paraclinice permit diagnosticul.

Evoluție, complicații

Sub tratament, fenomenele care caracterizează faza de amenințare de avort se pot amenda.

De multe ori, însă, travaliul abortiv continuă, abundența hemoragiilor punând viața femeii în pericol (șoc hemoragic).

Dacă o parte din ou este reținut în uter, infecțiile severe apar cu regularitate:

- endomiometrite;
- salpingite, tromboflebită pelviene;
- pelviperitonită;
- peritonită generalizată;
- șoc septic, septicemii.

Nu sunt de neglijat nici consecințele îndepărtate ale avortului: inflamațiile cronice, supurațiile, sinechiile uterine, tulburările menstruale, sterilitatea, complicații comune cu ale avortului provocat.

Tratament

Tratamentul ideal al avortului spontan trebuie să fie etiologic, deoarece tratamentele simptomatice nu dau rezultate și, în această ordine de idei, tratamentul trebuie să fie, în primul rând, profilactic.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul profilactic. Deoarece rezultatele în ceea ce priveşte menţinerea sarcinii sunt nesatisfăcătoare în cazul hemoragiilor din avort, tratamentul modern se orientează tot mai mult spre tratamentul profilactic, care este, înainte de orice, un tratament etiologic.

Tratamentul profilactic vizează depistarea la timp şi tratarea factorilor etiologici cu potenţial abortiv.

El se adresează, în primul rând, avortului habitual, atunci când din datele anamnestice, clinice şi de laborator se pot depista factorii cauzali.

Tratamentul profilactic vizează înlăturarea factorilor nocivi din mediul extern şi tratarea factorilor cauzali materni locali şi generali, încă din perioada preconcepţională.

Pentru tratarea cauzelor locale uterine, chirurgia are rol esenţial, procedeele de înlăturare ale acestora fiind numeroase:

- miomectomia, într-un fibrom uterin;
- histeroplastia, într-un uter bicorn;
- corectarea retroversiilor fixe sau a sinechiilor uterine;
- cerclajul colului uterin în deşirările cervicoistmice profunde, cu cel puţin 3 luni înaintea unei sarcini.

În incompetenţa (beanţa) cervicoistmică se va recurge la unul din numeroasele procedee prin care se realizează încercuirea colului uterin şi strângerea lui, folosind fie fir de aţă sau nailon, fie bandelete de ţesut fibros (Schirodkar, Green, Palmer, MacDonald, Spendy). După Palmer, în beanţa istmică izolată, cerclajul colului va fi rezervat pentru săptămânile 11-13 de sarcină. După cerclaj, rezultatele favorabile variază într-un procent de 84,5-88,2% (Lipschitz).

Cauzele generale vor fi tratate, de asemenea, înainte de sarcină, urmărindu-se:

- corectarea anemiilor;
- tratamentul unui sindrom vasculo-renal, al hipertensiunii arteriale;
- tratamentul unui diabet, al hipotiroidiilor;
- tratamentul infecţiilor cronice, ca sifilisul, folosind penicilina, al infecţiilor căilor genitale joase, în funcţie de antibiogramă, al rikettsiozelor, toxoplasmozei, listeriozei.

În avortul endocrin, tratamentul profilactic urmăreşte supleerea deficitului şi corectarea dezechilibrului hormonal, încă din perioada preconcepţională sau din primele săptămâni de sarcină, fiind condus de examene de laborator (dozări hormonale).

Tratamentul hormonal a suferit fluctuaţii, în funcţie de teoriile patogenice. De la administrarea progesteronului (1940), la utilizarea estrogenilor (1950) şi asocierea ulterior a preparatelor estroprogestative, de tipul Gravibinanului – care este deosebit de activ. Ca mod de acţiune, Gravibinanul stimulează funcţiile metabolice placentare, determină creşterea uterului, punându-l în acelaşi timp de repaus (6). Gravibinanul se administrează i.m. din săptămânile 6-10 de sarcină, 2 ml la 7-10 zile.

Tratamentul curativ. Avortul spontan, o dată declarat, va trebui realizat, în primul rând, un diagnostic de stadiu clinic, în funcţie de acesta variind şi atitudinea terapeutică.

Astfel, în ameninţarea de avort şi iminenţa de avort, condiţia primordială şi absolut esenţială este repausul la pat, de preferat în mediu spitalicesc.

Scanned with OKEN Scanner

În amenințarea de avort și iminența de avort nu se va întreprinde nici o măsură terapeutică, înainte de a ne asigura dacă oul este viu, viabilitatea oului estimându-se atât ecografic cât și prin dozări hormonale; o concentrație a gonadotropinelor sub 1000 UI, o scădere a steroizilor urinari, în particular a estrogenilor, pledează pentru moartea oului (Merger).

De subliniat însă că dozările hormonale și-au pierdut aproape total interesul în ultimul timp, în favoarea ecografiei deoarece sunt nespecifice, activitatea hormonal – placentară putând persista mai multe zile după moartea oului (19).

Pentru a evita multiplele inconveniente fizice, morale, socioeconomice ale tratamentului prelungit, în amenințarea și iminența de avort, când sarcina este definitiv compromisă, s-a propus utilizarea auscultației Doppler și a ecografiei bidimensionale, aceasta determinând caracterul evolutiv sau nu al sarcinii amenințate.

Rezultatele arată că ultrasunetele sunt capabile de diagnostic exact, comparativ cu datele obținute clinic, în 96% din cazuri (Levy).

J.L. Viala împarte substanțele medicamentoase folosite în tratamentul amenințării și iminenței de avort în funcție de mecanismul de acțiune, de eficacitatea și efectele nefaste asupra mamei și fătului, astfel:

- beta-mimetice;
- gonadotropine corionice;
- progesteron și progestative de sinteză;
- estrogeni.

Substanțele beta-mimetice, miorelaxante uterine, folosite în perfuzie intravenoasă sau intramuscular, crescând calibrul vaselor uterine, au un efect remarcabil asupra debitului circulator uteroplacentar. Această acțiune periferică nu are nici un rol nefast asupra fătului, dimpotrivă, contribuie la dezvoltarea fătului, frânând o insuficiență vasculară.

Gonadotropinele corionice constituie în prezent tratamentul esențial al avortului spontan, scăzând tonusul uterin, stimulând funcția corpului galben din sarcină și secreția hormonilor gonadotropi corionici. Gonadotropinele corionice sunt foarte active în tratamentul avorturilor în primul trimestru de sarcină, fiind prescrise în doze de 5000 UI, intramuscular, o injecție la 4-5 zile.

Această terapeutică foarte eficace, chiar în avorturile precoce presupuse a fi de origine genetică, a făcut să se rediscute proporția și rolul anomaliilor cromozomiale în geneza acestora (33). Gonadotropinele se pot administra singure sau asociate la progesteron sau progestative de sinteză.

Progesteronul și progestativele de sinteză au atât eficacitate asupra contractibilității uterine, cât și efect antiestrogenic ionic pe fibra musculară. Se pot administra, fie progesteron natural, fiole a 10 mg, o fiolă/zi i.m., dar cu eficacitate mai mică pe uterul gravid, fie în special progesteron de sinteză (derivat de caproat de 17-alfa-oxiprogesteron sau de 17-alfa-progesteron-acetat de progesteron). Foarte utilizați sunt steroizii de sinteză, de tipul alilestrenolului (Gestanon) tablete a 5 mg, 4-5 tablete/zi, fără efect masculinizant asupra fătului, cu proprietăți analoage hormonului de corp galben.

Scanned with OKEN Scanner

De notat că întreruperea tratamentului hormonal înainte de vreme poate deveni ea însăşi cauza declanşării avorturilor, corpul galben intrând într-o pauză relativă pe timpul administrării hormonale.

Din acest considerent, tratamentul hormonal trebuie continuat până la ameliorarea fenomenelor, chiar până în luna a VII-a de sarcină.

Estrogenii, de tipul stilbestrolului sau etinilestradiolului, au fost abandonaţi astăzi, din cauza riscului carcinogenetic asupra epiteliului vaginal şi eficacităţii terapeutice reduse la nivel placentar.

În concluzie, în obstetrica modernă, beta-mimeticele, gonadotropinele corionice şi progesteronul sau progestativele de sinteză sunt medicamentele cele mai utilizate în tratamentul ameninţării şi iminenţei de avort.

În formele dureroase, cu excitabilitate crescută a uterului, se pot administra antispastice generale (papaverină, scobutil), care pot modifica reactivitatea uterină, sau calmante neuropsihice (diazepam).

În avortul spontan s-au mai propus şi alte tratamente, ca acidul folic, care ar avea o funcţie de protecţie a sarcinii, explicată prin stimularea producerii hormonale estrogenice şi de progesteron, administrarea de vitamine (în special E şi C); antiprostaglandinice, acid epsilon amino-caproic sau bismut, ce ar modifica reactivitatea nervoasă în sensul stingerii reacţiei de vestigiu responsabilă de avort habitual (prof. C. Stanca) etc., multe din ele depăşite astăzi.

Rezultate, prognostic. În stadiul actual al cunoştinţelor noastre, cu arsenalul terapeutic de care dispunem, se obţin rezultate bune într-un procent de 77,9% din cazuri.

În sfârşit, o dată avortul instalat, deci în avortul în curs de efectuare, avortul incomplet efectuat şi avortul complet efectuat, singura conduită logică este golirea cavităţii uterine, chiuretajul uterin în condiţii de spitalizare şi de asepsie perfectă, pentru oprirea hemoragiei şi prevenirea complicaţiilor infecţioase.

În rezumat, diagnosticul de stadiu clinic al avortului spontan este esenţial, în funcţie de acesta variind şi atitudinea terapeutică:

- în ameninţarea şi iminenţa de avort, repausul la pat alături de tratamentul cu beta-mimetice şi tratamentul hormonal constituie conduita obişnuită;
- în avortul instalat (avort în curs, incomplet, complet efectuat) se impune golirea cavităţii uterine, singura conduită logică.

2. Avortul provocat

Avortul provocat este avortul produs în urma unor manopere voluntare, locale sau generale, de întrerupere a sarcinii şi este împărţit, după OMS, în:

- avort provocat legal, din motive legale (cod. 641);
- avort provocat ilegal, delictual (cod. 642).

Din punct de vedere social şi moral, avortul provocat, întreruperea cursului normal al sarcinii, este echivalent cu o crimă.

Acest lucru era subliniat încă din anul 1938 de profesorul Mina Minovici, în celebrul „*Tratat de medicină legală*", în introducerea la capitolul „Concepţiunea": „Printr-o ficţiune a dreptului civil pe care civilizaţia modernă, în preocuparea-i de a chezăşui soliditatea structurii societăţii, bazată pe trăinicia şi moralitatea nucleului familial,

şi-a însuşit-o din vechiul drept roman, se acordă fiinţei în fapt inexistente a rodului zămislirii (*qui in utero est*) nu o cvasipersonalitate, ci o personalitate legală şi o capacitate legală întreagă". Acesta este şi motivul pentru care religia (Biserica) este împotriva întreruperii cursului normal al sarcinii.

Fără îndoială, avortul provocat delictual constituie o problemă medico-socială majoră. În pofida progreselor realizate de terapie, de anestezie-reanimare, această afecţiune este încă o cauză frecventă de mortalitate maternă şi lasă adesea sechele grave şi permanente.

Frecvenţă. Dacă avortul spontan are o incidenţă relativă (18-20% din totalitatea sarcinilor), avortul provocat este mult mai frecvent (V. Luca).

Caracterul clandestin al avortului provocat delictual este factorul principal care face dificilă o estimare precisă a frecvenţei acestora.

După unii autori, avorturile ilegale s-ar putea estima după numărul de decese-mame înregistrate, considerându-se 50-100 de decese la 100000 de avorturi ilegale, în timp ce pentru avorturile legale, mortalitatea ar fi de 3-4 la 100000.

După E. Hervet, chiar şi în ţările cu libertate cvasitotală a avortului, persistă un indice notabil de avorturi provocate delictual.

Este cazul Suediei, unde chiar după 10 ani de libertate a avortului, numărul avorturilor clandestine rămânea constant, estimat anual la un sfert din avorturile legale. Acest lucru este valabil şi pentru ţara noastră.

Deşi în urma liberalizării avorturilor în decembrie 1989, avorturile provocate delictual au scăzut spectaculos, persistă încă un număr important al acestora, cu tot cortegiul de complicaţii care le însoţesc.

Etiopatogenie. Avortul provocat delictual produce moartea fătului în uter, decolarea oului sau contracţii uterine expulzive prin diferite mijloace abortive.

Mijloacele abortive sunt foarte variate:

- mijloacele abortive cu infecţii masive cu germeni anaerobi grampozitivi, sporulaţi şi toxicogeni (cel mai frecvent cu *Clostridium perfringens*), prin introducerea în canalul cervical a tijelor de muşcată, leandru sau dud infectate, determinând hemoliza intravasculară dată de aflatoxină;
- manevre abortive constând din introducerea de substanţe endouterine (apă cu săpun, alcool, tincturi de iod etc.), care determină modificări locale grave, de tipul gangrenei uterine, iar introducerea în vagin de tablete de hipermanganat de potasiu determină leziuni vaginale;
- ingestia diverselor substanţe presupuse a avea acţiuni ocitocice, printre care decocturile de plante concentrate (de foi de dafin), determină un sindrom toxic general, manifestat prin icter caracteristic.

Consecinţele manevrelor abortive sunt redutabile, fiind legate de:

- importanţa hemoragiei, deoarece oul normal este viu şi se decolează parţial şi dificil, de unde retenţia placentară;
- aportul de germeni din exterior, antrenând o infecţie cu difuziune rapidă, care delimitează noţiunea de avort septic.

În avortul septic, pe fondul imunodepresiei din sarcină, agresiunea microbiană poate depăşi barierele locale de apărare antiinfecţioase (lizozomi, lactoferine, imunoglobuline etc.) şi infecţia se poate generaliza, se poate extinde.

Scanned with OKEN Scanner

În funcţie de extinderea locoregională a procesului infecţios, Burnett împarte avortul septic în trei stadii, stadializare care este importantă în stabilirea conduitei terapeutice:

- stadiul I – în care procesul infecţios este limitat la conţinutul uterin şi endometru. Bolnava este febrilă, pierde sânge modificat, fetid. Uterul este mobil, nedureros, anexele sunt nepalpabile, fundurile de sac vaginale sunt suple, nedureroase;
- stadiul II – procesul infecţios depăşeşte bariera endometrului şi difuzează la uter, anexe, parametre, ligamentele largi. Este stadiul complicaţiilor regionale caracterizate prin:
  - febră;
  - pierderi sangvine modificate;
  - uter dureros la palpare şi mobilizare;
  - anexele şi fundurile de sac împăstate, sensibile;
- stadiul III – procesul infecţios se extinde la mica excavaţie pelviană sau la întreaga cavitate peritoneală (pelviperitonita sau peritonita generalizată). Este stadiul în care infecţia depăşeşte deci pelvisul, stadiul complicaţiilor difuze. În acest stadiu apar complicaţii septice, cu alterarea mecanismelor hemostatice şi hemodinamice, care afectează perfuzia tisulară, complicaţie care desemnează şocul septic.

Trebuie subliniat că această clasificare este mai mult didactică, nu există o filiaţie precisă stadială (6).

Tabloul clinic al avortului septic este foarte polimorf, cu trecere rapidă de la o formă la alta, cu intricarea semnelor şi simptomelor mai multor forme clinice, cu manifestări care ţin de complicaţiile acestuia.

- **Complicaţiile avortului provocat**

Avortul provocat este o sursă de complicaţii serioase, care se împart în:

a. complicaţii comune avorturilor provocate;

b. accidente proprii manevrelor abortive (108).

a. Complicaţiile comune ale avorturilor provocate sunt hemoragia şi infecţia.

Hemoragia este consecinţa deschiderii sinusurilor uterine la nivelul fragmentelor ovulare incomplet decolate. Ea poate pune în pericol viaţa femeii, atât prin abundenţa sa, cât şi prin repetarea sângerării, favorizând, uneori, apariţia unei flebite.

Infecţia constă în multiplicarea germenilor şi producerea septicemiilor datorită introducerii de germeni din exterior, cu difuziune rapidă, ce are loc în mai multe etape.

- *Multiplicarea germenilor* se produce:

a. iniţial în cavitatea uterină, producând infecţia ovulară înainte de expulzia sau retenţia placentară infectată;

b. apoi difuzează în atmosfera periuterină, determinând reacţii de tipul infecţiilor puerperale:

- salpingite;
- abcese pelviene (abcesul Douglasului, flegmoane de ligament larg, abces de ovar);

- flebite uteropelviene, la originea sindroamelor infecţioase prelungite, febrile şi dureroase, cu apariţii de localizări metastatice pulmonare;
- pelviperitonite;
- peritonite generalizate, care îmbracă două aspecte:
- peritonită stenică, observată în perforaţia uterină, intraperitoneală, cu aceeaşi simptomatologie cu a peritonitelor din chirurgia generală, contractura abdominală generalizată fiind simptomul major;
- peritonită astenică, prin difuziunea unei pelviperitonite, unui infarct uterin cu tablou atipic, comparabil cu acela al peritonitelor postpartum (balonare, diaree, stază gastrică).

• În final, germenii pătrund în circulaţia generală şi produc septicemiile. Aceste septicemii sunt, în general, precoce, între a 2-a şi a 5-a zi.

Ele sunt de trei tipuri:

a. septicemii cu streptococ hemolitic;

b. septicemii cu bacili perfringens, asociind:
- un sindrom infecţios grav;
- un şoc pronunţat;
- un icter accentuat;
- oligurie, care conduce rapid la anurie cu hemoglobinurie (IRA), necesitând adesea metode de epuraţie extrarenală (dializă);

c. o septicemie cu bacili gram-negativi (*Proteus*, piocianic şi colibacili) a căror asociere determină o complicaţie majoră: şocul septic, şocul endotoxinic grav, specific, cu afectarea organelor ţintă: rinichi, ficat, plămân. Aceste complicaţii apar în aproximativ 1% din avorturile provocate şi se manifestă la 24-48 ore de la ultima manevră abortivă.

Din membranele bacteriilor gram-negative se eliberează o endotoxină, complex lipopolizaharidic, cu acţiune complexă, în special de tip simpatic, crescând mediatorii chimici prin care acţionează acest sistem vegetativ (catecolaminele – noradrenalina, adrenalina) şi substanţe simpaticomimetice (serotonine, kinine), cu efect vasoconstrictor.

Prin acţiunea simpaticomimetică a endotoxinei, faza de debut a şocului este caracterizată printr-o vasoconstricţie generalizată, cu închiderea sfincterului precapilar şi deschiderea şunturilor anterio-venoase în zonele periferice (tegumente, muşchi) şi vasoconstricţie viscerală (teritoriul intestinal, hepatic, renal). Prin aceasta se centralizează circulaţia către organele vitale: creierul şi cordul.

Prelungirea ischemiei celulare determină oprirea oxigenării (anoxie); anoxia este responsabilă de arderile anaerobe, cu produşi metabolici de anaerobioză (acidoza respiratorie şi metabolică).

Anoxia tisulară creşte substanţele vasoactive (serotonina, histamina, bradikinina) şi se produce deschiderea sfincterului precapilar (reactiv la produşii acizi metabolici), dar se păstrează închis sfincterul postcapilar (reactiv la acţiunea substanţelor vasoconstrictoare simpaticomimetice – catecolaminele).

Se creează astfel o sechestrare a masei sangvine în patul capilar (45% din masa sangvină), o băltire; întoarcerea venoasă la cordul drept este scăzută, scad presiunea venoasă centrală, debitul cardiac, ca şi irigaţia, perfuzia sangvină tisulară şi organică.

Scanned with OKEN Scanner

Pe de altă parte, staza consecutivă vasoconstricţiei determină fenomenul de *sludge* (aglutinare de trombocite şi hematii) cu creşterea viscozităţii sangvine în capilare, agregarea trombocitelor pe peretele vascular, cu eliberarea de tromboplastină plachetară şi tisulară şi formarea de microcheaguri în microcirculaţie. Este fenomenul de coagulare intravasculară diseminată (CID), care va amplifica şocul prin excitaţia terminaţiilor nervoase vasculare şi va produce consumul factorilor de coagulare cu defibrinare consecutivă şi hemoragie prin afibrinare (V. Luca).

În rezumat, endotoxina antrenează, schematic spus, două consecinţe fiziopatologice:

- un spasm vasomotor;
- o coagulopatie intravasculară (CID).

Şocul bacteriemic produs prin infecţia cu germeni gram-negativi determină, în raport cu durata hipotensiunii şi cu gravitatea, IRA, care la început este funcţională.

Dacă insuficienţa circulatorie se prelungeşte, iar anoxia şi ischemia vor antrena necroza corticală sau tubulară, cu aspectul caracteristic al „rinichiului de şoc" şi anurie, IRA va agrava tulburările metabolice, electrolitice şi acidobazice, prognosticul devenind, astfel, rezervat.

Clinic, şocul endotoxinic se caracterizează prin febră şi frisoane, hipotensiune arterială cu transpiraţii profunde şi o paloare intensă asociată cu cianoză.

Dintre investigaţiile paraclinice, se reţin: culturi din secreţiile uterine, precizând germenii incriminaţi (gram-negativi), hemoleucograma cu anemie şi hiperleucocitoză, modificarea testelor de coagulare, creşterea ureei şi creatininei, hiperkaliemie, acidoză.

b. Accidentele proprii manevrelor abortive sunt foarte grave.

Moartea subită prin reflex vagal la o femeie anxioasă se poate produce în câteva secunde, în momentul pensării colului sau la pătrunderea unei sonde intracervicale.

Embolia gazoasă, ca moarte rapidă, provocată de injectarea intrauterină de apă cu săpun, se traduce prin pierderea cunoştinţei, însoţită de crize convulsive şi urmată de o stare comatoasă.

Infarctul uterin survine, de obicei, după injectarea intrauterină de alcool, tinctură de iod, săpun.

Este un sindrom vasomotor, în special capilar. Substanţa caustică determină o reacţie brutală vasoconstrictoare pe terminaţiile neurovegetative vasculare simpatice, care inervează vascularizaţia uterului gravid. Vasoconstricţia determină ischemia uterină, care la rândul ei duce la necroză uterină, cu părţi mari sau mici de sfacel (V. Luca).

Tabloul clinic este caracterizat prin intensitatea şi persistenţa durerilor abdominopelviene, gravitatea semnelor generale şi discreţia semnelor locale: apărare hipogastrică, mai mult sau mai puţin importantă, uter moale, sensibil, cu aspectul violaceu al colului, specific pentru această afecţiune.

Infarctul pur, neinfectat, are o existenţă scurtă: germenii anaerobi existenţi, locali sau introduşi prin manevrele abortive, invadează rapid ţesuturile infarctizate, devitalizate, determinând gangrena uterină.

Tabloul clinic în gangrena uterină este variat, dar totdeauna grav (exacerbarea simptomelor infarctului).

Scanned with OKEN Scanner

Semnele generale sunt dominate de starea toxico-septică (febră, frisoane, dispnee) instalată de obicei rapid după o manevră abortivă (la 24-72 de ore).

Semnele locale, la început reduse, decelează leziuni de necroză putridă cervicouterină și infiltrație uterină, uneori cu dezvoltare de gaze și secreții brun-negricioase, foarte urât mirositoare (V. Luca). Histerectomia este în aceste cazuri indispensabilă, evoluția fiind, în aproximativ 50% din cazuri, mortală.

Perforația poate fi:

- subperitoneală, adesea localizată pe peretele drept al istmului;
- intraperitonenală, instrumentul abortiv putând produce leziuni viscerale complexe: vasculare, epiploice, vezicale sau intestinale.

Simptomele sunt acelea ale unei peritonite, mai rar ale unei hemoragii interne. Tratamentul se poate limita doar la o simplă histerografie, dar uneori sunt necesare histerectomia și cura chirurgicală a leziunilor organelor interesate.

Tetanosul are o simptomatologie mai mult sau mai puțin tipică. Acest risc legitimează și administrarea de ser și anatoxină tetanică la toate femeile la care se suspectează o manevră abortivă.

Intoxicațiile prin absorbție de produse variate produc avortul numai în doze foarte mari, adesea mortale pentru mamă.

Astfel:

- chinina poate produce amauroză;
- sublimatul determină o nefrită acută anurică;
- apiolul produce o hepatonefrită sau o polinefrită.

Leziunile vaginale succesive introducerii în vagin de comprimate de permanganat de postasiu sunt la originea hemoragiilor foarte abundente, cu sechele cicatriceale importante, ca bridele vaginale și stenozele de col (108).

Sechelele avortului provocat

Sechelele avortului provocat sunt frecvente, 10-20% din femeile cu avorturi complicate rămânând cu sechele. Aceste sechele constituie așa-zisa morbiditate latentă descrisă de autorii anglo-saxoni, morbiditate care poate deveni aparentă în cursul sarcinilor ulterioare.

Sechelele sunt variate:

- sechele psihice, cu idei de culpabilitate, de tip psihoză depresivă;
- sterilitate;
- dureri de tip dismenoree, dispareunii profunde;
- tulburări menstruale, de tip oligomenoree sau amenoree (sinechii), ca și menoragii sau metroragii;
- accidente obstetricale: sarcini extrauterine, avorturi cu repetiție (beanță cervicoistmică după avorturi în luni mari de sarcină), nașteri premature, placenta praevia, placenta accreta, accidente de delivrență, tulburări de dilatație în travaliu, rupturi uterine, izoimunizări Rh. Trecerea globulelor fetale Rh pozitive în sângele mamelor Rh negative, fenomen responsabil de izoimunizarea Rh, este frecventă în chiuretajele uterine, prin deschiderea vaselor uterine în timpul intervenției operatorii. Această trecere este apreciată la aproximativ 25% din cazuri în raport cu vârsta sarcinii și manevrele abortive, fiind mai mică până la 12 săptămâni de sarcină și

Scanned with OKEN Scanner

după aspiraţie (Voigt). De aici, necesitatea profilaxiei prin injecţii de globulină anti-D după un avort terapeutic la femei susceptibile de imunizare.

Sechelele avortului provocat au fost foarte bine schematizate de Wynn.

Tratament

Tratamentul profilactic. În profilaxia avortului provocat delictual, soluţia represivă este foarte utilă (Aburel), dar aşa cum arată Merger, insuficientă. Iată de ce, alături de soluţia represivă, trebuie luate măsuri destinate să redea femeilor gustul natalităţii, educaţiei sanitare revenindu-i un rol important. Alături de educaţia sanitară, o mai largă răspândire a mijloacelor anticoncepţionale, pentru cazurile la care se pune problema respectării avortului legal, trebuie generalizate. Date recente în literatura de specialitate dovedesc că în multe ţări, creşterea iniţială a avorturilor s-a stabilizat sau şi-a diminuat ritmul, pe măsură ce procedeele anticoncepţionale au devenit mai larg accesibile şi s-au utilizat mai eficient (Tietze).

Tratamentul curativ. Schematic, tratamentul avortului provocat asociază:

- seroterapia şi anatoxina tetanică;
- o antibioterapie cu spectru larg în funcţie de culturi şi antibiogramă, asociind două sau chiar trei antibiotice;
- îndepărtarea focarului septic, extragerea resturilor ovulare prin chiuretaj uterin, când stadialitatea avortului provocat permite, sau histerectomie totală cu sau fără anexectomie, în complicaţiile avortului provocat (gangrenă, peritonite, şoc septic, IRA, coagulopatii de consum);
- reechilibrarea hidroelectrolitică, reanimare uneori intensivă, cu sânge, plasmă etc. (108).

Dar tratamentul avortului provocat se face în funcţie de stadialitatea avortului septic, astfel:

- *în stadiul I*, măsurile terapeutice au ca scop consolidarea barierelor de apărare ale organismului şi tratarea infecţiei prin antibiotice, în funcţie de antibiogramă sau în raport cu germenul bănuit:
  - penicilina pentru clostridii, streptococ hemolitic;
  - aminoglicozide pentru germenii gram-negativi;
  - beta-lactamine, cefalosporine, oxaciline, pentru stafilococi etc.

Dacă nu sunt indicaţii clinice sau de laborator pentru genul de germeni patogeni, se va recurge la o antibioterapie largă şi intensivă, care va acoperi etiologia mai frecvent întâlnită, asociind 2 sau 3 antibiotice:

- oxacilină + gentamicină + metronidazol;
- cefalosporine + gentamicină + metronidazol;
- lincomicină + gentamicină (kanamicină) etc. (V. Luca).

După tratamentul cu antibiotice, urmează ca în primele 12 ore să se efectueze golirea cavităţii uterine, cu condiţia să nu existe elemente agravante, ca sângerarea şi frisoanele. Dacă apar aceste elemente agravante, intervenţia de golire a cavităţii uterine se va face chiar din primele ore, sub protecţia unei perfuzii cu antibiotice, care va preceda manevra cu 15-20 minute şi va fi menţinută tot timpul intervenţiei (5);

- *în stadiul II*, evacuarea cavităţii uterine prin chiuretaj este indicat să se facă la 48-72 de ore de la instituirea antibioterapiei, respectiv a reechilibrării hidroelectrolitice şi metabolice;

Scanned with OKEN Scanner

- *în stadiul III și stadiul II complicat*, în care tratamentul medicamentos a eşuat, măsurile terapeutice vizează, în mod schematic:
  - terapia antiinfecţioasă;
  - reechilibrarea volemică;
  - susţinerea cardiacă;
  - corectarea metabolică;
  - intervenţia chirurgicală, histerectomia reprezentând o indicaţie logică. Indicaţiile absolute ale histerectomiei totale sunt:
  - abcesele uterine;
  - infarctul şi gangrena uterină;
  - soluţiile de continuitate uterină;
  - IRA;
  - stările septice complicate cu colecţii peritoneale;
  - coagulopatia de consum (Rebedea).

Tratamentul bolnavelor cu şoc endotoxinic postabortum complicat cu IRA urmăreşte mai multe obiective, fiind complex şi prelungit:

- combaterea stării septice prin antibioterapie susţinută;
- tratarea stării de şoc prin perfuzii cu sânge, plasmă, soluţii coloidale, soluţii cristaloide, creşterea volumului sanguin fiind piatra unghiulară a terapiei în şocul septic (V. Luca);
- îndepărtarea focarului infecţios (histerectomie, drenaj);
- tratarea IRA, la început prin diuretice, manitol, ser glucozat, iar în caz de eşec, prin dializă.

Toate acestea dovedesc că în rezolvarea cmplicaţiilor avortului provocat, colaborarea interdisciplinară (obstetrician, anestezist reanimator, infecţionist, neurolog) joacă un rol deosebit de important.

Prognostic

Prognosticul avortului provocat delictual este umbrit de frecvenţa complicaţiilor şi sechelelor, mortalitatea maternă cifrându-se astăzi la aproximativ 15% (Hervet).

3. Avortul terapeutic

Avortul terapeutic este avortul provocat pentru motive medicale, în scopul prevenirii unor accidente grave materne, determinate de o boală care s-ar agrava sub influenţa sarcinii.

Executarea avortului se realizează prin trei metode:

1. evacuarea directă prin aspiraţie sau chiuretaj;
2. evacuarea produsului de concepţie sau expulzia lui determinată de contracţiile uterine, declanşate prin metode medicale diverse;
3. evacuarea uterului prin histerotomie (mica cezariană).

În alegerea metodei de evacuare a produsului de concepţie se ţine seama de afecţiunea care a indicat întreruperea sarcinii, starea femeii, condiţiile anatomice locale, dar, în special, de vârsta sarcinii.

Scanned with OKEN Scanner

Evacuarea directă prin aspiraţie sau chiuretaj uterin necesită dilataţii cervicale, evacuarea uterină efectuându-se apoi sub anestezie loco-regională (prin blocaj paracervical) sau generală.

Metodele medicamentoase folosite pentru declanşarea contracţiilor uterine expulsive sunt reprezentate de două procedee principale:

a. administrarea de substanţe medicamentoase;

b. crearea unui hidroamnios artificial.

a. Pentru sarcinile între 6-8 săptămâni, se recomandă administrarea de Mifepriston (Ru 486), 50-400 mg/zi – timp de 4 zile, per os.

Mifepristonul (Ru 486) poate întrerupe sarcinile mici, antrenând o sângerare. Este un steroid antagonist al progesteronului şi glicocorticoizilor, blocând efectul celular al progesteronului. Mifepristonul prezintă o foarte mare afinitate pentru receptorii de progesteron, fără a antrena nici unul din efectele acestui hormon.

Această moleculă se comportă, deci, ca un antiprogesteronic, ştiut fiind că progesteronul este indispensabil dezvoltării iniţiale a sarcinii.

Primele date despre Mifepriston au apărut în 1981, când Herman, administrând 200 mg Ru 486 timp de 4 zile la sarcini între 6-8 săptămâni a obţinut 82% succese.

Utilizarea lui a declanşat numeroase controverse pe plan etic, moral şi religios, dar apariţia Mifepristonului a constituit un progres terapeutic considerabil.

Pentru sarcinile mai mari, se pot folosi perfuzii cu hormoni ocitocici, dar şansele de reuşită sunt mici, necesitând doze mari de ocitocină.

În schimb prostaglandinele (PGE_2, PGF_2) şi analogii lor actuali (Sulproston, Meteneprost, Gemeprost) sunt mult mai eficiente administrate în perfuzii intravenoase (efectele secundare multiple nefiind de neglijat), în injecţii intraamniotice şi extraamniotice sau chiar în ovule vaginale, care reduc rezistenţa cervicală.

Dozele de prostaglandine necesare declanşării de contracţii uterine expulzive pot fi diminuate, dacă se administrează 600 mg Mifepriston cu 48-72 de ore înainte de prima priză de prostaglandine. Evacuarea uterină se produce între 6-15 ore de la prima administrare de prostaglandine.

b. Producerea unui hidramnios artificial (creşterea volumului lichidului amniotic) se realizează prin injecţie intrauterină de ser clorurat hipertonic 20%, 150 cc, prin puncţia intraamniotică transabdominală (prof. Aburel) de ser glucozat, uree sau macrodex. Aceste substanţe acţionează mecanic (prin distensie uterină), biologic (prin moartea fătului) sau reflex (prin secreţia ocitocică) (V. Luca). Este o metodă de elecţie pentru lunile mari de sarcină.

Evacuarea chirurgicală a produsului de concepţie prin mica cezariană (histerotomie) este o tehnică de excepţie, care nu se utilizează decât în sarcini avansate.

Pe lângă riscurile inerente oricărei intervenţii chirurgicale sub anestezie generală, compromite şi integritatea uterină printr-o cicatrice de proastă calitate după incizia pe corpul uterin (incizia corporeală), care devine susceptibil de a se rupe în sarcinile ulterioare (108).

În concluzie, în funcţie de vârsta sarcinii, metodele de evacuare a produsului de concepţie avute la dispoziţie sunt:

I. pentru lunile mici de sarcină:

- evacuarea directă prin aspiraţie sau chiuretaj uterin;

- administrarea de Mifepriston;

II. pentru sarcini avansate:
- perfuzii cu ocitocină, cu şanse minime;
- administrarea de prostaglandine;
- producerea unui hidramnios artificial prin injecţia intraamniotică de ser clorurat hipertonic, ser glucozat, uree, macrodex;
- histerotomie (mica cezariană).

Trebuie subliniat faptul că nici o metodă de producere a avortului nu este lipsită de riscuri, indicele global al morbidităţii situându-se între 4-10% (Tietze, 1971) şi chiar 30% (Wynn, 1973), dacă perioada de observaţie se întinde pe mai mulţi ani. Acest indice este în funcţie de vârsta sarcinii în momentul avortului, de tehnica utilizată, de patologia preexistentă etc.

Astfel, se constată că, pentru un avort în al doilea trimestru de sarcină se întâlnesc de 2-3 ori mai multe complicaţii decât în primul trimestru, toţi autorii fiind de acord asupra marii morbidităţi a avortului terapeutic practicat în cursul trimestrului II (Renand).

Cât priveşte indicele complicaţiilor după tehnica utilizată, nici o metodă nu este lipsită de riscuri, aşa cum reiese dintr-o statistică făcută de Tietze în anul 1971 (v. tabelul de mai jos).

	Complicaţii (%)	**Complicaţii grave (%)**
Dilataţie-aspiraţie	4,2	0,4
Dilataţie-chiuretaj	6,0	0,5
Injecţie intraamniotică cu ser salin	23,4	1,7
Histerotomie	33,3	6,2

Procentajul complicaţiilor în funcţie de tehnica utilizată.

Totuşi, aşa cum arată literatura anglo-saxonă, metodele de dilataţie + aspiraţie, practicate precoce, sunt urmate de mai puţine complicaţii decât dilataţia + chiuretajul uterin (4,2% complicaţii totale, respectiv 6%).

Dilataţia + aspiraţia sunt foarte utilizate în prezent în SUA şi Marea Britanie pentru întreruperea sarcinilor ce nu depăşesc 12 săptămâni de amenoree, dar metoda este mult mai veche.

Documentul cel mai vechi, citat de Chalupa şi alţi autori contemporani, este o lucrare chineză din anul 1958, raportând 300 de cazuri în care s-a recurs la tehnica aspiraţiei endouterine, iar în anul 1961, tehnica a fost publicată de o revistă de ginecologie din Letonia.

Totuşi, contrar a ceea ce arată numeroase publicaţii, în special anglo-saxone, morbiditatea imediată după dilataţie + aspiraţie nu este deloc neglijabilă (Renaud).

Astfel, Chalupa raportează că examenul sistematic al produsului de aspiraţie conţine fibre musculare netede în 1-20% din cazuri. Complicaţiile sunt variate, după procedeul utilizat:

Scanned with OKEN Scanner

a. Procedeele mecanice pot determina:
- leziuni traumatice ale colului şi perforaţii uterine;
- hemoragii prin retenţie placentară sau atonie uterină;
- infecţii ulterioare, cu toate consecinţele acestora;
- accidente anestezice reduse, dar redutabile.

b. Prostaglandinele pot produce numeroase reacţii adverse:
- vărsături, diaree;
- bronhospasm, hipotensiune;
- rupturi uterine, şocuri mortale chiar.

c. Injecţiile de seruri hipertone intrauterine sunt periculoase dacă tehnica nu este perfectă sau dacă bolnava are o tară necunoscută, determinând aproximativ 2-9‰ mortalitate (108).

Accidentele pot fi:
- accidente de hipernatremie, prin introducerea sărurilor de sodiu în muşchiul uterin şi accidental în vasele sangvine, traduse clinic prin cefalee, senzaţia de sete, lombalgii;
- intoxicaţii cu apă, consecinţa perfuzării de lichide în cantităţi abundente;
- accidente hemoragice prin defibrinare în momentul expulziei, cu căderea brutală a nivelului de plachete, a fibrinogenului, proaccelerinei (factorul V) şi creşterea concentraţiei de produşi de degradare a fibrinogenului;
- moartea brutală prin embolie.

d. Histerotomia comportă riscurile iminente oricărei intervenţii chirurgicale sub anestezie generală, lăsând în plus, o cicatrice corporeală, cauză de ruptură uterină în sarcinile ulterioare (108).

- **Legislaţia privind avortul în România**

Sancţionarea avortului este cunoscută, încă din antichitate, la asirieni, egipteni, evrei, perşi, avortul fiind urmărit, iar cei care provocau avortul fiind grav pedepsiţi. Deşi grecii şi romanii aveau o atitudine liberală faţă de avort, Hipocrat, părintele medicinei, oprea pe medic prin jurământ să prescrie mijloacele abortive.

În Evul Mediu, existau legi foarte severe privitoare la practicarea avortului.

Astfel, în „Constituţia criminală carolină" promulgată de Carol al V-lea, cel care provoca avortul era pedepsit cu moartea, iar pedeapsa femeii era lăsată la aprecierea judecătorului.

Odată cu Codul lui Napoleon din anul 1810, s-a conferit avortului titlul de „crimă" sau „delict".

Până în perioada primului război mondial, sancţionarea avortului era înscrisă în toate codurile penale, însă, cu toate aceste măsuri, numărul avorturilor creştea sau se menţinea, numărul celor descoperite fiind infim faţă de cel real (Al. Cristea).

Legislaţia contemporană privitoare la avortul provocat delictual este restrictivă în toate statele şi toate religiile condamnă avortul, ca pe o crimă.

În epoca noastră, chiar dacă avortul la cerere se admite în unele ţări, ca măsuri de liberalizare a condiţiilor femeii moderne, principiul medical al epocii noastre este înscris în **Jurământul de la Geneva** din anul 1948: „Voi acorda respectul absolut vieţii umane, din momentul concepţiei chiar" (V. Luca).

În ţara noastră, în anul 1957, prin decretul nr. 463, s-a legiferat avortul la cerere.

Scanned with OKEN Scanner

Scurta perioadă, 1957-1966, de liberalizare a avortului a condus la o oarecare scădere a natalității.

Aceasta a determinat regimul dictatorial să intervină, nelăsând femeii latitudinea de a decide singură asupra produsului de concepție, în pofida condițiilor socio-economice nefavorabile. Și astfel a fost abrogat decretul nr. 463 din 1957, promulgându-se decretul nr. 770/1966, prin care se interzicea avortul la cerere, completat cu articolul nr. 27 din ianuarie 1974.

Rezultatele obținute în urma introducerii decretului 470/1966 nu au fost cele scontate, doar în primii doi ani constatându-se o creștere a natalității.

În următorii ani, numărul avorturilor provocate delictual a crescut foarte mult, ca și indicele mortalității și morbidității materne, complicațiilor și sechelelor avortului provocat delictual, cu efecte negative asupra sănătății femeii.

În decembrie 1989, în urma Revoluției, decretul nr. 770/1966 a fost abrogat și s-a legiferat avortul la cerere, femeia putând astfel să decidă singură asupra produsului de concepție.

Indicele de avorturi provocate a scăzut în mod simțitor fără a dispărea însă, dar nu trebuie neglijate complicațiile și sechelele avortului provocat la cerere.

Iată de ce, se impune o intensificare a educației sanitare a populației privind consecințele avortului provocat la cerere și o mai largă răspândire a mijloacelor anticoncepționale. În cazul unui acces rațional la anticoncepționale, recurgerea la avort legal scade pe măsură ce societatea devine mai experimentată în controlul fertilității sale, dar avortul nu este niciodată eliminat.

O asociere a avortului cu anticoncepționalele rămâne metoda principală de control a fertilității în toată lumea contemporană, ca și în condițiile actuale din România. Anticoncepționalele și avortul sunt metode complementare, nu competitive, de reglare a fertilității (C. Tietze, S. Lewi, Potts. Digyory și Peel).

II. Sarcina extrauterină

Definiție. Sarcina extrauterină (sarcina ectopică) se definește ca localizarea ectopică a oului care este nidat și se dezvoltă în afara cavității uterine (*ek* = în afară; *topos* = loc). În sens mai larg, noțiunea se referă și la nidația în afara endometrului, incluzând și localizările uterine la col (sarcina cervicală) sau grosimea miometrului (sarcina intramurală).

Localizarea cea mai frecventă este însă la nivelul trompei (95%), ceea ce face ca noțiunea de sarcină extrauterină să se suprapună cu cea de sarcină tubară.

Istoric. Sarcina extrauterină a fost descrisă prima oară de un autor arab, Albucasis, în anul 936 î. Ch. În secolul al XVII-lea este menționată de Mauriceau ca o posibilă complicație obstetricală, pentru ca în anul 1883 Tait să practice primele salpingectomii.

Scanned with OKEN Scanner

Sarcina extrauterină rămâne o afecţiune gravă, din două motive esenţiale:

– erorile de diagnostic pun în pericol viaţa femeii – în anul 1975, în SUA, sarcina ectopică fiind responsabilă de 9% din decesele materne şi de 6,5% cazuri în anul 1997;

– sarcina ectopică compromite grav viitorul obstetrical al femeii, 1/3 din nidaţiile ectopice survenind la nulipare, din care 50% vor rămâne sterile. De aici, necesitatea unui diagnostic corect al sarcinii extrauterine, recurgând în acest scop, pe lângă examenul clinic, şi la o gamă variata de examene complementare (212).

Frecvenţa sarcinii uterine variază între 0,58–1,3% din totalul naşterilor, în ultimii 20 de ani observându-se o creştere a acesteia de 60% datorită:

– incidenţei ridicate a salpingitelor acute, femeia putând rămâne gravidă chiar înainte de vindecarea completă. Datorită antibioticelor, procesul inflamator interesează mai puţin permeabilitatea tubară, în schimb alterarea epiteliului rămâne ireversibilă;

– folosirii din ce în ce mai mult a contraceptivelor estroprogestative şi a dispozitivelor intrauterine;

– creşterii numărului de intervenţii de chirurgie tubară (212).

Varietăţi anatomice, clasificare. Clasic, se descriu următoarele localizări extrauterine: tubară, abdominală, ovariană, intramurală şi cervicală.

Cea mai frecventă dintre aceste localizări, localizarea tubară, poate fi, după porţiunea în care s-a implantat oul: pavilionară, ampulară, istmică şi interstiţială (fig. 73).

Etiologie. Fecundaţia are loc în 1/3 externă a trompei, de unde, ca urmare a activităţii chinetice a trompei, oul migrează spre cavitatea uterină, unde ajunge în 5–6 zile.

Modificarea fiziologiei tubare (mecanică, dinamică, biochimică) a fecundaţiei (tardive) sau a procesului de dezvoltare a oului pot crea după D. Alessandrescu premisele unei nidaţii ectopice.

În majoritatea cazurilor, oul rămâne în trompă (95%); foarte rar, se implantează în cavitatea abdominală (3–4%) şi, excepţional, el se grefează pe ovar (1–2%).

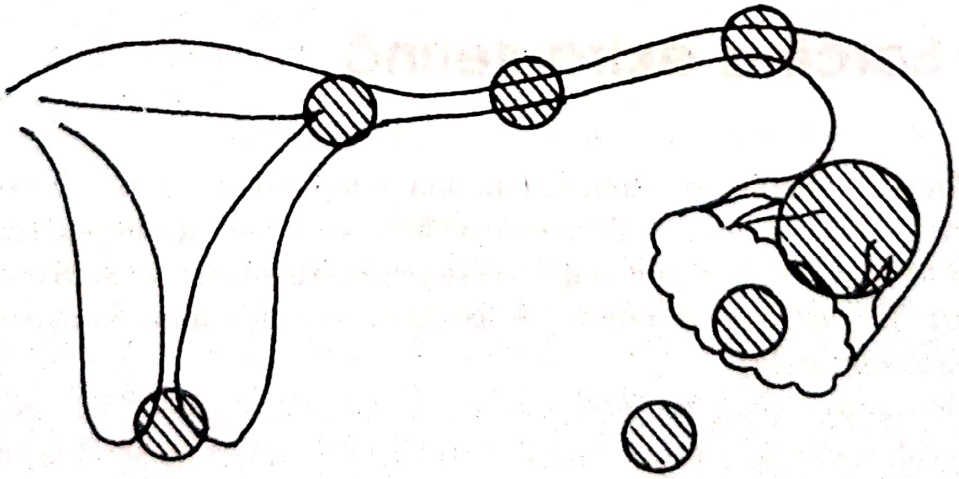


Fig. 73. Localizările sarcinii extrauterine:
1. interstiţială; 2. istmică; 3. ampulară; 4. infundibulară; 5. ovariană; 6. abdominală; 7. cervicală.

Scanned with OKEN Scanner

Explicația acestei nidații ectopice poate fi:

– o întârziere în captarea oului (10–20%). Când fecundarea are loc în afara trompei, oul este captat cu întârziere, ajunge în stadiul de blastocist și nidează înainte de pătrunderea în cavitatea uterină;

– o oprire sau încetinire în migrarea oului (80%). Cauzele care pot produce aceste fenomene pot fi atât anatomice, cât și funcționale.

• Cauzele anatomice ale nidației ectopice care pot perturba peristaltismul tubar sunt:

– stenozele inflamatorii – sechele ale salpingitelor banale sau ale tuberculozei inaparente sau tratate care pot interesa epiteliul tubar;

– tumorile uterine – un miom al colului uterin sau inclus în ligamentul larg prin compresiunea exercitată pe traiectul tubei;

– malformațiile tubare – trompe hipoplazice, diverticul tubar;

– endometrioza, adesea situată în regiunea interstițială;

– sechele ale chirurgiei plastice tubare – sarcina ectopică, în statistica lui Palmer, ajungând la 2,4–7% din cazurile operate. După N. N. Gheorghiu și colab., recidivele pe bontul tubar restant în urma tratamentului operator conservator, cu ocazia unei sarcini extrauterine anterioare, nu sunt de neglijat.

Factorii funcționali, factori spasmodici, pot modifica peristaltismul prin secrețiile steroidiene ovariene:

– estroprogestativele pot expune la un risc de 10%, estrogenii din compoziția acestora provocând un spasm muscular la nivelul istmului tubar;

– progestativele microdozate în priză continuă cresc riscul sarcinii extrauterine, prin acțiunea lor inhibitorie asupra contracțiilor musculare ale trompei;

– dispozitivele intrauterine (DIU) multiplică cu 10 riscul sarcinii extrauterine, dar numai la femeile cu leziuni de salpingită latentă. Riscul crește când utilizarea DIU depășește 25 de luni, fiind maxim în primele 3 luni, după ablația acestuia;

– inducția ovulației prin gonadotropine umane (HMG-HCG) este cauza apariției sarcinii extrauterine în 3% din cazuri. În aceste situații, se notează frecvent asocierea sarcinii intrauterine cu sarcina extrauterină. Aceste complicații se observă în cursul ovulațiilor multiple, ovulațiile putând surveni în momente diferite, după injecția de HCG. Primul ovocit are un transport normal, dar modificările hormonale legate de primul corp galben perturbă transportul ovulelor suplimentare;

– în sfârșit, un ou anormal (mare), ipoteză neconfirmată încă, poate fi cauza de întârziere a migrării, în special la femeile în vârstă (212).

Patogenie. Mecanismul de producere a accidentelor. În sarcina ectopică, *accidentele hemoragice* sunt pe primul plan. Caracterele hemoragiei sunt foarte variate, de la mici pierderi neregulate, repetate (cel mai frecvent) până la pierderile foarte abundente, din inundația peritoneală.

Trompa nu se adaptează la funcția de gestație. Mucoasa tubară, neadaptându-se la nidarea oului, ca endometrul, este incapabilă să constituie lacuri sangvine și să realizeze fuziunea intimă a vilozităților coriale (P. Vârtej).

Vilozitățile coriale se implantează într-un punct al peretelui tubar. Trofoblastul nu întâlnește nici caduca, nici vascularizația propice constituirii lacurilor sangvine, vilozitățile atacând foarte repede peretele muscular subțire al trompei, de unde două tipuri de accidente evolutive:

Scanned with OKEN Scanner

– ruptura tubară (trompa este perforată de trofoblast, care mai poate deschide şi o ramură vasculară tuboovariană);

– avortul tuboabdominal (oul, prost nutrit de către o mucoasă inadaptată, se decolează).

Accidentele evolutive sunt însă în funcţie de localizarea oului. Astfel:

– la nivelul porţiunii interstiţiale sau a istmului, care este foarte îngust, foarte strâmt, pericolul este ruptura brutală în marea cavitate, cu inundaţie peritoneală, producându-se astfel avortul tubar;

– la nivelul pavilionului, oul tinde să fie evacuat în cavitatea peritoneală, producându-se avortul tubar;

– la nivelul ampulei, relativ mai slabă şi dilatabilă, se poate constitui o pungă, conţinând oul mai mult sau mai puţin decolat şi un hematom, care creşte progresiv, producându-se un hematosalpinx;

– când sângele se scurge însă lent, timp de mai multe zile sau săptămâni, în fundul de sac Douglas, fără ruptură brutală a trompei, în spatele uterului se constituie o masă de cheaguri vechi, realizând un hematocel. Dar hemoragiile din sarcina ectopică pot avea un alt mecanism de producere. Mucoasa uterină suferă în cursul dezvoltării sarcinii ectopice transformări deciduale caracteristice gestaţiei şi, o dată cu întreruperea sarcinii, ea se elimină fie în bloc, fie fragmentar, constituind mici coaguli. Această sângerare poate persista chiar şi după extirparea trompei gravide, de unde recomandarea unor autori de a completa întotdeauna o salpingectomie cu un chiuretaj uterin.

Durerea, al doilea simptom ca importanţă în sarcina ectopică, este de două tipuri:

– durerea abdominală sau abdominopelvină, datorată distensiei anormale a trompei, având de obicei caracter de colică în punct fix (zonele anexiale, fosele iliace);

– durerea iradiată (frecvent *înaltă*, spre hipocondru sau umăr, datorată iritaţiei nervului frenic de către sângele din cavitatea peritoneală, mai rar posterioară spre rect, în hematocel, provocând tenesme rectale sau dureri la defecaţie) (244).

Anatomie patologică. *Macroscopic*, în locul de implantare a oului, trompa este mărită de volum, dilatată, roşie sau violacee, iar în celelalte segmente este anormal vascularizată, congestionată. Pe ovar se constată prezenţa unui corp galben normal. Volumul uterului creşte, consistenţa acestuia este diminuată, caracteristică fiind însă discordanţa dintre mărimea uterului şi durata amenoreei.

Microscopic, procesul de nidaţie fiind acelaşi la nivelul trompei ca şi la nivelul uterului, în zona de inserţie a oului se constată:

– o musculară subţire şi infiltrată;

– formaţiuni corioplacentare (212).

În absenţa elementelor trofoblastice, endometrul se transformă decidual.

În anul 1954, Arias Stella a descris modificările caracteristice ale epiteliului şi glandelor endometriale în sarcina ectopică, datorită acţiunii gonadotropinelor corionice.

Atipiile Arias Stella se caracterizează prin:

– celule epiteliale mari, cu nuclei hipertrofici, hipercromatici;

– citoplasmă crescută cantitativ, cu aspect vacuolar, spumos;

– tubi glandulari dilataţi, cu dispariţia lumenului datorită hipertrofiei celulare.

Scanned with OKEN Scanner

Trebuie subliniat însă faptul că atipiile Arias-Stella sunt sugestive, nu şi patogno-monice pentru sarcina ectopică, deoarece se pot constata şi în procese inflamatorii sau endometrioză (244).

Sarcina tubară necomplicată (neruptă)

Sarcina extrauterină se caracterizează printr-o simptomatologie foarte variată; nu există nici un simptom specific sau patognomonic, dar o combinaţie de manifestări şi de explorări paraclinice pot fi sugestive (V. Luca).

Semnele clinice funcţionale pot fi grupate într-o triadă simptomatică principală:

– o întârziere a menstruaţiei, uneori netă, adeseori dificil de evidenţiat, deoarece este mascată de metroragii;

– metroragii constituite din sânge roşu, un semn important fiind sângerarea mică, puţin abundentă, cu sânge negricios, „sepia", ciocolatiu (hemoragia distilantă Pozzi).

Hemoragia poate reveni la 2–3 zile după efectuarea unui chiuretaj uterin hemostatic şi biopsic (semnul lui Rabb şi Gulissaz), semn căruia N. N. Gheorghiu, Rădulescu şi Vârtej îi acordă o mare importanţă diagnostică;

– durerea cu caracter de colică, de obicei în punct fix, localizată în abdomenul inferior sau într-o fosă iliacă cu iradieri lombare, peritoneale, rectale sau în umăr (iritaţia frenicului).

Această asociere, această triadă simptomatică – amenoree-metroragii-durere – poate evoca o sarcină extrauterină.

Se mai descrie şi o serie de simptome inconstante, care completează triada simptomatică principală:

– tulburări neurovegetative de sarcină, estompate însă datorită implantării anormale a oului;

– semnul Adler (sensibilitate abdominală fixă la întoarcerea bolnavei de pe o parte pe alta);

– semnul Cullen (culoarea violacee a cicatricei ombilicale);

– semnul Guyot, proba pungii cu gheaţă (fără ameliorare subiectivă la terapia antiinflamatorie);

– semnul Palmer (hipertermia rectală matinală);

– eliminarea de caducă uterină sub formă de mulaj al cavităţii (V. Luca).

Examenul fizic. Examenul fizic local genital, făcut complet şi cu blândeţe, evidenţiază:

– colul uterin, violaceu, cu orificiul cervical închis şi cu un grad redus de ramolis-ment cervical;

– uterul mărit de volum, dar nu corespunzator vârstei de sarcină, apreciată după durata amenoreei;

– latero-uterin, se palpează o tumoră de dimensiuni variabile, dureroasă, de obicei cu contur neprecis şi de consistenţă moloasă.

În concluzie, triada simptomatică amenoree-metroragie-durere, ca şi prezenţa unei tumori latero-uterine la tactul vaginal, pot evoca o sarcină extrauterină. La această simptomatologie, descrisă de Crossen încă din anul 1922, clinicianul zilelor noastre nu mai are nimic de adăugat.

Scanned with OKEN Scanner

Iritaţia peritoneului pelvin prin hemoragii tubare limitate determină şi alte semne secundare:

– semnul Proust (ţipătul Douglasului, durere vie la tactul fundului de sac Douglas);
– semnul Solovij (senzaţia de zăpadă la tactul fundului de sac Douglas);
– semnul Ody (durere în fundul de sac anterior, în regiunea vezicală, mai ales la micţiune);
– semnul Hurzfeld (senzaţie imperioasă de micţiune);
– semnul Banki (durere provocată de mobilizarea colului);
– semnul Meylan şi Mosadegh (durere în anus);
– semnul lui Nard (creşterea tumorii de la un examen la altul).

De notat faptul că aceste semne sunt mult mai pronunţate în inundaţia peritoneală consecutivă rupturii unei sarcini ectopice (V. Luca).

Iată, după Esposito, frecvenţa semnelor clinice în sarcina extrauterină necomplicată:

Dureri pelviene	96%
Metroragii	83%
Amenoree	63%
Masa uterina laterala	49%

Frecvenţa semnelor clinice ale sarcinii extrauterine,
(după Esposito I. Lansac, P. Lecompte).

Examenele paraclinice sunt numeroase.

a. Explorările radiologice. Radiografia abdominală, de puţin interes în diagnosticul de sarcină extrauterină în primele luni, poate evidenţia scheletul fetal, situat latero-uterin, numai după luna a V-a. Se poate efectua fie o radiografie simplă, pe gol, fie cu pneumoperitoneu sau pneumocolon.

b. Histerosalpingografia evidenţiază fie opriri de substanţă de contrast pe traiectul lumenului tubar, fie anomalii de imagini tubare, adeseori discutabile, dar procesul este periculos şi nu este recomandat decât în caz de contraindicaţie a unei celioscopii şi după excluderea formală a unei sarcini în evoluţie.

c. Ultrasonografia este de un real folos în diagnosticul de sarcină extrauterină, dar numai în prezenţa a trei semne:

– uterul gol – absenţa şocului gestaţional;
– masă latero-uterină, conţinând eventual un embrion viu (activitate cardiacă pozitivă); ruptura sacului embrionar va face însă dificilă interpretarea ecourilor anexiale, haotice, iar în 20–44% din cazurile de sarcină ectopică, se constată aspecte de pseudosac în raport cu decolarea caducii uterine;
– colecţie lichidiană retrouterină mică, semnificând o hemoragie intraperitoneală.

Interesul esenţial al ultrasonografiei rezidă însă în punerea în evidenţă a unui sac gestaţional intrauterin, care permite excluderea unei sarcini extrauterine, evitându-se astfel o spitalizare inutilă (212).

d. Rezonanţa magnetică nucleară care poate distruge masele tumorale anexiale, diferenţiază conţinutul seros de cel hemoragic, dar nu poate preciza cauzele hemoragiei, metoda fiind însă la începutul posibilităţilor de diagnostic.

e. Explorările hormonale. Diagnosticul biologic sau imunologic de sarcină are o valoare limitată, deoarece numai în 80% din cazuri reacţiile sunt pozitive;

Scanned with OKEN Scanner

– Dozarea cantitativă, dinamică, are în schimb o certă valoare, dozarea radioimunologică a subunității β a HCG având două avantaje: este specifică și este foarte sensibilă, limita de detecție fiind de 5 mUI/ml.

Sensibilitatea sa este de 150 de ori superioară dozării imunologice, subunitatea β a HCG decelându-se în sângele matern la 10 zile postovulator, deci înainte chiar de întârzierea menstruației. Valorile fracțiunii β a HCG se dublează din 48 în 48 de ore în prima lună de sarcină.

Valorile fracțiunii β a HCG < 10 mUI permit excluderea unei sarcini ectopice practic în 100% din cazuri (excluzând rezultatele fals negative de interferență cu LH, care în literatura de specialitate nu trec de 5%).

O dozare a fracțiunii β a HCG > 10 mUI/ml face dovada prezenței unei sarcini, pentru localizarea acesteia, aportul ecografiei fiind foarte prețios. Astfel, β HCG > 10 mUI/ml + sac intrauterin = sarcină normală.

– βHCG > 10 mUI/ml + uter gol = sarcină ectopică în 76% din cazuri;

– βHCG > 10 mUI/ml + uter gol + masă latero-uterină = sarcină ectopică în 90% din cazuri.

Practic, valorile fracțiunii β a HCG de 600 mUI/ml și absența sonografică a sacului embrionar pledează pentru sarcină ectopică.

Totuși, ecografia prezintă două mari dezavantaje:

– la ora actuală, sacul embrionar nu este vizibil decât după a 5-a săptămână de amenoree;

– prezența imaginilor de pseudosac în raport cu decolarea caducei uterine.

Din acest considerent, se va continua supravegherea bolnavei, repetând examenele dacă suspiciunea clinică persistă (157).

Dacă nu există posibilitatea dozarii fracțiunii β a HCG, nu se vor lăsa la domiciliu decât femeile care nu au un test pozitiv de sarcina (biologic sau imunologic) și un examen ecografic care face dovada indiscutabilă a unui sac gestațional intrauterin. În toate celelalte cazuri, spitalizarea femeii este obligatorie, existând suspiciunea unei sarcini extrauterine.

Alte **teste biologice**. Nivelul seric al progesteronului ar putea diferenția sarcina normală de sarcina extrauterină. O valoare a progesteronului seric > 25 ng/ml exclude sarcina ectopică în 97,4% dintre cazuri, în timp ce scăderea acestuia ar constitui un test de succes al tratamentului cu metotrexat (Ransom și colab., 1994, citați de Luca).

f. Chiuretajul biopsic urmat de examenul histopatologic al mucoasei uterine.

După prof. V. Luca, chiuretajul uterin are marele avantaj că exclude sarcina intrauterină, iar examenul histopatologic întărește un diagnostic prezumtiv în sarcină prin:

– absența vilozităților coriale;

– prezența deciduei cu eventualele atipii Arias-Stella (citoplasmă cu aspect vacuolar, spumos, mitoze cu locuri atipice, nuclei hipertrofici și hipercromatici).

g. Celioscopia constituie mijlocul de diagnostic cel mai sigur, mai ales în cazurile dubioase, evidențiind o tumefacție violacee, alungită în sensul trompei, cu scurgeri de sânge brun prin pavilion și prezența de sânge negricios în cantitate foarte mică (câțiva mililitri) în fundul de sac Douglas. Rezultatele fals negative sunt excepționale (0,01%), iar cele fals pozitive sunt mai rare (1,6%), legate de o proastă vizualizare a pelvisului (aderențe, bride).

Scanned with OKEN Scanner

Celioscopia prezintă două avantaje esenţiale:
– evită o laparotomie inutilă în 60% din cazuri;
– creşte procentul de diagnostic al sarcinii extrauterine nerupte.
În acelaşi timp, prezintă însă trei inconveniente majore:
– necesită o spitalizare de câteva zile;
– riscul anestezic şi operator nu este de neglijat;
– poate fi inutilă în aproximativ 41% din cazuri (în 17% din cazuri pelvisul este normal, iar în 24% din cazuri, sarcina este normală).

Iată de ce atitudinea logică este selecţionarea indicaţiilor prin combinarea examenelor, în particular prin dozarea fracţiunii β a HCG plasmatic prin ecografie (157).

h. Puncţia fundului de sac Douglas (culdocenteza). Puncţia vaginală în fundul de sac Douglas efectuată sub anestezie generală nu are valoare decât dacă este pozitivă, extrăgând sânge lacat, negricios, cu microcheaguri.

Dacă accidentul hemoragic nu s-a produs încă, puncţia vaginală este negativă în 20–28% din cazuri. În aceste situaţii, se poate recurge la puncţia formaţiunii tumorale latero-uterine, de mai puţin interes practic însă.

Puncţia franc-pozitivă, confirmând diagnosticul, pune indicaţia de laparotomie de urgenţă, pe când o puncţie negativă nu exclude diagnosticul de sarcină, bolnava urmând a fi supravegheată în continuare.

i. Laparotomia exploratorie constituie actul final şi, în acelaşi timp, cel mai specific mod de diagnostic (V. Luca).

j. Explorările nespecifice de laborator traduc de obicei modificările determinate de hemoragia intraperitoneală:
– scăderea numărului de hematii şi de hemoglobină, reticulocitoză, eventual o hiperleucocitoză;
– hiperbilirubinemie, creşterea amilazei serice;
– hematurie, porfirinurie, creşterea urobilinogenului urinar (V. Luca).

Notăm şi dozarea creatinkinazei serice crescute (aprox. 284 u/1) ca urmare a distrugerii stratului muscular al trompei de către trofoblast, un test util în diagnosticul precoce al sarcinii tubare (422).

În concluzie, diagnosticul pozitiv clinic nu mai poate fi un diagnostic precis şi precoce, el bazându-se pe triada simptomatică clasică: amenoree, sângerare, dureri, cu eventuale semne subiective de sarcină, pe mărirea de volum a uterului necorespunzătoare vârstei sarcinii şi eventual pe palparea unei mase tumorale anexiale sensibile şi molase. Numai diagnosticul clinic este de cele mai multe ori tardiv, adăugând la o sarcină extrauterină complicată cu ruptură sau avort tubar, cu hemoperitoneu. În obstetrica modernă, diagnosticul pozitiv precis şi precoce se poate stabili doar prin investigaţiile paraclinice, în speţă prin coroborarea examenului ecografic cu dozările de BHCG.

Diagnostic diferenţial, forme clinice. Sarcina extrauterină se prezintă cu un polimorfism aproape neîntâlnit în patologia ginecologică, ceea ce face ca femeia să solicite sfatul şi consultaţia la medici de diferite specialităţi până să ajungă la medicul ginecolog. Iată de ce celebrul autor William Osler afirma că ginecologia, specialitatea care stabileşte diagnosticul şi tratează sarcina extrauterină, merită toată consideraţia,

trebuie respectată. Aproape 50 de afecţiuni pot fi confundate cu sarcina ectopică, dintre care cele mai frecvente sunt:

– avortul uterin;
– apendicita acută;
– salpingita acută;
– ruptura de folicul ovarian sau de corp galben chistizat;
– chistul endometriozic ovarian; sarcină asociată cu fibrom uterin;
– chistul de ovar torsionat;
– colica renală etc.

Diagnosticul diferenţial este dificil, mai ales în formele clinice ale sarcinii extrauterine care simulează un avort uterin (forma pseudoabortivă), o apendicită acută (forme pseudoapendiculare) sau o salpingită acută (forme pseudosalpingitice), situaţii întâlnite şi cel mai frecvent în practica medicală.

În forma pseudoabortivă, hemoragiile sunt importante, dar la tactul vaginal colul este închis, corpul uterin este mai mic decât vârsta sarcinii, iar latero-uterin se palpează o formaţiune tumorală.

În forma pseudoapendiculară, durerile sunt localizate în fosa iliacă dreaptă, iar în forma pseudosalpingitică, febra, hiperleucocitoza şi absenţa metroragiei pot pune probleme de diagnostic.

Contextul clinic şi în special explorările paraclinice – dozările hormonale, ecografia, celioscopia şi, în ultimă instanţă, puncţia vaginală – tranşează diagnosticul.

Evoluţie, complicaţii. Excepţional, regresia spontană este posibilă, cu resorbţia progresivă a oului şi cheagurilor.

Cel mai frecvent însă, evoluţia se face spre complicaţii, în absenţa intervenţiei survenind accidente hemoragice grave:

– prin ruptura sau fisurarea trompei;
– prin avort tuboabdominal.

Sarcina extrauterină complicată

Inundaţia peritoneală, consecutivă rupturii unei sarcini sau unui avort tubar, reprezintă posibilitatea evolutivă cea mai gravă, fiind considerată o mare urgenţă chirurgicală (abdomen acut chirurgical).

În forma tipică, forma cataclismică, diagnosticul este flagrant, uşor de stabilit, bolnava prezentând o durere bruscă, sincopală, „în pumnal", localizată în abdome-nul inferior sau fosa iliacă cu iradiere înaltă, în umărul drept de obicei (semnul Laffont) urmată de lipotimie.

Semnele generale traduc o hemoragie internă:

– paloare intensă, lizereu cianotic perioral (semnul Marius Georgescu);
– tensiunea arterială este scăzută, tahicardie, pulsul nefiind însă în concordanţă cu mărimea pierderii de sânge.

Examenul abdominal local arată:

– o culoare violacee a cicatricei ombilicale (semnul Cullen) la inspecţie;
– meteorism abdominal moderat şi sensibilitate la palpare, contractura musculară fiind absentă;
– matitate deplasabilă pe flancuri şi durere la percuţie (semnul Stör).

Scanned with OKEN Scanner

Examenul genital furnizează semnul capital: „strigătul Douglasului", constând într-o durere atroce la palparea fundului de sac Douglas, care este în tensiune. „Strigătul Douglasului" şi absenţa contracturii musculare constituie semnul lui Proust.

Un semn important în inundaţia peritoneală este şi semnul lui Mordor (senzaţia de plutire a uterului în pelvis), putându-se constata şi celelalte semne secundare: Solovij, Ody, Banki, Meylan şi Mosadegh.

Puncţia vaginală extrage sânge roşu, proaspăt, incoagulabil, confirmând diagnosticul de inundaţie peritoneală şi comandând laparotomia de urgenţă, celioscopia şi ultrasonografia fiind inutile.

Forme atipice. Dacă în forma tipică – forma cataclismică – a inundaţiei peritoneale, diagnosticul este uşor, în formele atipice este mai dificil. Astfel: în forma atenuată, de zece ori mai frecventă ca forma tipică, sindromul dureros de debut este mai puţin brutal, urmat de vertij, însoţit mai rar de tendinţa de lipotimie. Semnele anemiei secundare sunt mai puţin evidente, prăbuşirea tensiunii arteriale urmând după o evoluţie trenantă de câteva zile, puncţia vaginala sau celioscopia confirmând prezenţa hemoperitoneului (244).

Forma pseudoapendiculară evoluează cu dureri localizate în fosa iliacă dreaptă, febră, vărsături.

Forma pseudoperitonitică evoluează cu contracturi abdominale.

Forma pseudoocluzivă se caracterizează prin vărsături şi meteorism abdominal, radiografia abdominală fără preparare, pe gol, având o valoare enormă, evidenţiind semnele unui hemoperitoneu (anse moderat destinse, separate de benzi şi triunghiuri opace, reprezentând lichidul intraperitoneal).

Se mai descriu *forme pseudohemolitice*, însoţite de ictere prin resorbţia sângelui din cavitatea peritoneală, şi chiar forme cu coagulare intravasculară diseminată (244).

Diagnosticul diferenţial al acestor forme atipice se va face cu o apendicită acută, o ocluzie intestinală, un ulcer perforat, o pancreatită acută, o colică biliară sau o colică renală, contextul clinic – în ultima instanţă, puncţia vaginală – tranşând diagnosticul.

Hematosalpinxul

Hematosalpinxul are o evoluţie mai lentă, constituindu-se prin implantarea oului la nivelul porţiunii ampulare care este relativ mai largă şi dilatabilă. Distensia trompei la acest nivel permite oului să se dezvolte 2–3 săptămâni înainte de a începe decolarea.

Hematosalpinxul prezintă aceleaşi simptome ca o sarcină extrauterină necomplicată încă, cu două elemente în plus:

– prezenţa unei mase latero-uterine mai mari;

– o anemie mai importantă, deoarece hematosalpinxul constituit este totdeauna pe cale de fisurare a trompei sau de avort tuboabdominal (265).

În hematosalpinx, femeia va fi ţinută sub supraveghere chirurgicală, cu această ocazie constatându-se că:

– masa latero-uterină îşi măreşte volumul în pusee;

– hemograma arată o deglobulinizare progresivă;

– reacţiile biologice şi imunologice de sarcină sunt negative în acest stadiu;

Scanned with OKEN Scanner

– celioscopia evidențiază fie o ampulă tubară dilatată, fie o masă anexială acope-rită de epiploon, dar lăsând să apară cheaguri negricioase de sânge (hematom localizat periovarotubar).

Evoluția hematosalpinxului se va face fie spre fisura sau ruptura trompei, fie spre un avort tuboabdominal.

Trei semne funcționale evocă prezența sângelui în peritoneu:
– scapulalgia;
– lipotimiile;
– tulburările de tranzit.

Trei semne fizice confirmă supoziția:
– meteorismul;
– mobilizarea dureroasă a uterului;
– durerea fundului de sac Douglas la tactul vaginal.

Puncția vaginală va tranșa diagnosticul, extrăgând sânge necoagulabil.

Hematocelul

Hematocelul reprezintă o hemoragie închistată în fundul de sac Douglas, mai rar latero- sau anteuterin, determinată de o fisurare a unei sarcini extrauterine sau de avort tuboabdominal.

Semnele funcționale sunt asemănătoare celei din sarcina tubară necomplicată, dar mai accentuate. Bolnava prezintă:

– metroragii persistând de câteva săptămâni, apărute după o iregularitate menstruală;

– durere pelvină, mai mult sau mai puțin vie, asociată cu tulburări de compresiune rectală sau vaginală.

Examenul relevă:
– febră moderată (37,8–38,2°C);
– anemie cu subicter conjunctival;
– o masă pelviană, fără limite nete, de consistență inegală, deplasând uterul anterior.

Examenele paraclinice evidențiază:

– dozarea fracțiunii βHCG care poate fi negativă < 10 mUI/ml în absența activității trofoblastice;

– ecografia care arată o tumoră pelviană prost delimitată, de aspect heterogen;

– puncția vaginală care are o importanță diagnostică fundamentală, extrăgând sânge incoagulabil și confirmând intervenția chirurgicală.

Diagnosticul diferențial va trebui să elimine o retroversie uterină fixă, un chist de ovar inclavat în Douglas, un fibrom cu evoluție în Douglas, un abces tubo-ovarian, un piosalpinx, un flegmon de ligament larg. De semnalat și varietățile topografice ale unui hematocel, simptomatologia fiind în funcție de acestea:
– hematocel preuterin;
– hematocel laterouterin;
– hematocel subperitoneal sau intraligamentar.

Evoluția hematocelului. Neoperat, conduce:

– fie la organizare și resorbție lentă, antrenând procese aderențiale și o retroversie uterină fixă, dureroasă;

– fie la continuarea sângerării, lentă sau brutală, mergând până la inundaţia peritoneală;

– fie spre supuraţie, cu evoluţie spre deschidere, de regulă, spre rect.

Tratament

Indicaţii terapeutice. Toate sarcinile extrauterine, complicate sau nu cu accidente hemoragice, vor fi operate de urgenţă: laparotomia urmată de salpingectomie, cu rezecţia cuneiformă a porţiunii interstiţiale a trompei. După N. N. Gheorghiu şi colab., nu este recomandată o intervenţie conservatoare (salpingectomie parţială) în sarcina ectopică, cauza rămânând pe loc şi expunând la o sarcină extrauterină iterativă, în aceeaşi trompă. Dacă în sarcina extrauterină necomplicată, neruptă, intervenţia făcându-se „la rece", se poate practica o incizie Pfannestiel, în inundaţia peritoneală, incizia va fi totdeauna mediană, subombilicală, cât mai rapidă, cu o energică reanimare pre-, intra- şi postoperatorie, de aceasta depinzând prognosticul vital al femeii, şi sub anestezie generală cu intubaţie orotraheală (156).

În hematocel se va practica, de asemenea, salpingectomie, dar intervenţia poate fi dificilă, deoarece aderenţele pot fi organizate, formând o veritabilă barieră, uneori fiind necesară chiar o anexectomie. Sunt şi situaţii când se recurge la o chirurgie conservatoare (dacă trompa opusă a fost extirpată printr-o intervenţie anterioară, este compromisă funcţional sau dacă femeia îşi doreşte copii), situaţii când se va practica:

– fie o salpingectomie lineară cu enuclearea oului, o veritabilă mică cezariană tubară;

– fie expresia trompei în scopul evacuării oului prin pavilionul tubar, ca într-un avort tuboabdominal în curs sau într-o sarcină ampulară situată foarte aproape de pavilion (373).

În prezent, câştigă din ce în ce mai mult teren chirurgia celioscopică – celioscopia – practicată atât în scop diagnostic, cât şi terapeutic. Prezintă numeroase avantaje, dintre care scurtarea duratei de spitalizare nu este de neglijat. Este însă total contraindicată în sarcina extauterină ruptă cu inundaţie peritoneală.

Dar pentru formele foarte precoce ale sarcinii extrauterine, s-a preconizat recent şi un tratament medicamentos: administrarea de metotrexat sau de Ru 486.

Metotrexatul se poate administra fie pe cale generală, în doze de 50 mg/mp, antrenând resorbţia trofoblastului, dar cu efecte secundare care nu sunt de neglijat, fie prin injectarea acestuia direct în interiorul sacului gestaţional sub control celioscopic, evitându-se pasajul sistemic al medicamentului. Astăzi această cale este aproape abandonată, rezultatele obţinute fiind mai slabe decât prin administrarea pe cale generală.

Folosirea Ru 486, inhibitor al acţiunii progesteronului la nivelul receptorilor, deja utilizat în întreruperea de sarcină, prezintă mai mult un interes teoretic în tratamentul medical al sarcinii extrauterine, prezentând faţă de metotrexat avantajul că nu are toxicitatea acestuia. Ca mod de acţiune, Ru 486 (Mifepriston) opreşte dezvoltarea trofoblastului.

Totuşi, la ora actuală nu poate fi utilizat ca tratament de rutină al sarcinii extrauterine, având în vedere numărul redus de cazuri comunicate şi rezultatele negative comunicate (Cingotti).

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea Ru 486 poate fi interesantă în pregătirea chirurgiei per celioscopice, clivajul oului fiind astfel facilitat (F. Paris).

O alternativă la tratamentul cu metrotrexat în sarcinile ectopice mici îl constituie terapia endovasculară prin embolizarea arterei uterine (EAU), o metodă minim invazivă și conservatoare, intrată recent în arsenalul terapeutic al sarcinilor extrauterine. Metoda constă în embolizarea structurilor utero-tubare. În acest scop, se folosesc diverși agenți de embolizare temporară (PVA, TACHOCOMB etc.), după cateterizarea, în prealabil, a arterei uterine prin abordul brahial. Principiul, și totodată scopul metodei, constă în devascularizarea sarcinii ectopice cu oprirea evoluției și involuția acesteia. Această soluție terapeutică este eficientă, oferind multiple avantaje: permite reducerea importantă a riscului de hemoragie acută (prin ruptura trompei sau avort tubar), oprește evoluția sarcinii ectopice, restabilește permeabilitatea tubară și păstrează integritatea anatomică și funcțională a structurilor tubo-ovariene.

Atât tratamentul cu metrotrexat, cât și embolizarea arterei uterine nu se pot substitui în totalitate chirurgiei, unele sarcini ectopice evoluând nefavorabil și necesitând intervenția chirurgicală.

Forme rare de sarcină extrauterină

• **Sarcina ovariană.** Această varietate topografică este foarte rară (ca un „leu albastru", după expresia lui Tate), incidența ei medie fiind cuprinsă între 0,4–1% din totalul sarcinilor ectopice (Traian Rebedea).

Baden și Heins au propus clasificarea sarcinii ovariene după criteriul grefării oului în:

– sarcină primitivă sau intrafoliculară;
– sarcină secundară sau extrafoliculară (superficială) cu varietățile:
  – juxtafoliculară (între folicul și capsula ovariană);
  – suprafoliculară, pe suprafața internă a capsulei ovariene (Vasiliad și colab.).

Din punct de vedere etiopatogenic, explicația prezenței oului fecundat în ovar este încă neclară, incriminându-se:

– o perturbare a ovulației (o dereglare a ultimei diviziuni de maturație, în sensul unei accelerări condiționate a acesteia cu nașterea precoce, intrafoliculară a oului (dismaturație);

– modificări survenite în ovar (fibrozarea albugineei, endometrioză, procese inflamatorii) sau în foliculul de Graff (scăderea presiunii intrafoliculare), anomalii în rotația cumulusului (proliger), toate având drept consecință o blocare a pontei ovulare, ca și lipsa captării ovulului (244).

Simptomatologia este comună cu a sarcinii tubare, celioscopia putând fi de un real folos pentru diagnosticul pozitiv al acestei varietăți topografice.

Diagnosticul diferențial, posibil numai intraoperator, se face cu:

– o sarcină tubară;
– tumori ovariene;
– chisturi hemoragice ovariene de altă natură;
– hemoragie de ovulație etc.

Evoluția este și ea asemănătoare cu a sarcinii tubare, complicându-se cu o ruptură precoce, nedepășind 7–8 săptămâni (datorită vascularizației insuficiente și rigidității ovarului).

Sarcina ovariană se poate opri în evoluţie, în mod excepţional putându-se vindeca prin resorbţie (338).

Tratamentul este chirurgical, mai mult sau mai puţin conservator, depinzând de posibilitatea asigurării hemostazei (ovariectomie parţială sau totală, excizia chistului cu refacerea ovarului etc.). Dacă ovarul contralateral este indemn, se preferă ovariectomia totală, iar dacă ovarul este greu de identificat în tumora ce înglobează şi trompa, se impune chiar o anexectomie (373).

• **Sarcina abdominală** reprezintă 1% din sarcinile ectopice; poate fi primară sau secundară, implantaţia primară fiind realizată în trompă, ovar sau chiar uter. Deşi localizarea primară este contestată de mulţi autori, ea trebuie luată în considerare, dacă trompele, ovarele şi uterul sunt normale, iar sarcina se află exclusiv pe suprafaţa peritoneului.

În sarcina abdominală peste 5 luni, fătul este de obicei hipotrofic, adeseori malformat, situat într-o pungă amniotică foarte subţire. Placenta este inserată pe ansele intestinale sau alte viscere, chiar pe marile vase.

Particularităţile clinice sunt următoarele:

– tulburări gastrointestinale: flatulenţă, constipaţie sau diaree;
– dureri abdominale, de fapt mişcări fetale apreciate ca dureroase;
– metroragii cu expulzie de caducă.

Examenul local abdominal este foarte concludent, evidenţiind:

– fătul sus situat, într-o prezentaţie patologică (de obicei transversă);
– fătul situat direct sub piele, fără interpoziţie miometrială;
– bătăile cordului fetal intense şi prezenţa unui suflu vascular placentar.

La tactul vaginal se notează prezenţa unei mase rotunde, ferme şi contractile (uterul negravid şi eventual palparea părţilor fetale sau a masei placentare în fundurile de sac vaginale).

Dintre *explorările paraclinice*, radiografia abdominală şi ultrasonografia decelează poziţia înaltă şi anormală a fătului, care este de obicei hipotrofic, în mijlocul anselor intestinale şi în afara uterului (V. Luca).

Tratament. Intervenţia chirurgicală este tratamentul de elecţie. După laparotomie, se deschide sacul amniotic, se ligaturează cordonul ombilical la inserţia lui şi se extrage fătul.

În situaţia în care locul de inserţie a placentei este abordabil chirurgical (faţa posterioară a uterului, trompă, ovar) se poate tenta extirparea ei, operaţie riscantă însă, datorită sângerării abundente. Dacă locul de inserţie este pe ansele intestinale, placenta se lasă pe loc, urmând ca aceasta să se resoarbă ulterior, iar abdomenul se închide fără drenaj, procedeul de Vignard.

Evoluţia postoperatorie este favorabilă, cu excepţia unor complicaţii septice, predominant colibacilare sau a fenomenelor toxice de resorbţie. Postoperator, administrarea de Metotrexat sau Dactinemycin contribuie la distrugerea trofoblastului şi accelerează resorbţia placentei (244).

Profesorul Aburel a preconizat o tehnică ce simplifică extragerea placentei, cel puţin de pe seroasa peritoneală, prin clivaj subseros, putându-se astfel ridica fără dificultăţi mari masa placentară, dar este mai dificilă în inserţia acesteia pe viscere (Traian Rebedea).

Scanned with OKEN Scanner

• **Sarcina cervicală.** Prin sarcină cervicală se înţelege grefarea şi evoluţia oului în canalul cervical în afara orificiului intern, frecvenţa acesteia fiind rară, variind între 1/151 000–1/161 000 sarcini.

Grefarea şi evoluţia oului între cele două orificii ale canalului cervical definesc sarcina cervicală propriu-zisă, în timp ce grefarea în jurul orificiului intern şi dezvoltarea oului în regiunea cervico-istmică, sarcina cervico-istmică.

După D. Alessandrescu, factorii etiologici incriminaţi se împart în:

– factorii materni – legaţi de patologia endometrului (vârstă, chiuretaje repetate, tulburări de receptivitate) şi contractilitate patologică cu fecundaţie şi migraţie;

– factorii ovulari care ţin de calitatea oului;

– factorii trofoblastici care ţin de particularităţile morfofuncţionale şi de invazie ale învelişului trofoblastic.

Fiziopatologie – după implantarea oului, trofoblastul traversează cu uşurinţă mucoasa endocolului, iar prelungirile acestuia pătrund în grosimea peretelui cervical, sărac în fibre musculare, care este destins progresiv şi se rupe.

Anatomopatologie. Macroscopic, cavitatea cervicală apare mult dilatată, prelungită spre parametru, putându-se grefa pe oricare dintre pereţii endocolului.

Microscopic, celulele trofoblastice, vilozităţile coriale, infiltratele hemoragice şi leucocitare disociază arhitectura cervicală, iar fibrele musculare, sărace, hipertrofiate şi hiperplazice sunt edemaţiate şi dilacerate de elementele trofoblastice (336).

Simptomatologie. Diagnosticul clinic poate fi sugerat clinic de:

– sângerări după amenoree;

– dureri lomboabdominale;

– disurie.

Examenul local confirmă diagnosticul:

– colul este dilatat, având aspectul caracteristic de „butoiaş", bogat vascularizat, violaceu;

– din orificiul extern se scurge sânge cu fragmente de ţesut negricios.

Palparea bimanuală decelează:

– colul foarte moale, disproporţionat, mărit de volum faţă de corp, fiind egal sau mai mare cu acesta (uter în clepsidră);

– orificiul extern este întredeschis, permiţând explorarea endocervicală, cu ţesut placentar friabil adiacent şi peretele cervical foarte subtire (manevra periculoasă).

În sfârşit, ultrasonografia evidenţiază caracteristicile colului dilatat (V. Luca).

Diagnosticul diferenţial cu avortul se realizează în doi timpi, în care sunt deschise ambele orificii, atât cel extern, cât şi cel intern, evidenţiindu-se resturile ovulare atât în col, cât şi în cavitatea uterină.

Evoluţie. Întreruperea sarcinii are loc de obicei în primele 2–3 luni (excepţional ajungând până în luna a VI-a), prin hemoragii grave, care pot pune în pericol viaţa femeii, mortalitatea maternă fiind încă foarte ridicată (25–60%).

Tratament. Pentru salvarea vieţii bolnavelor, histerectomia totală cu conservarea anexelor este cea mai sigură conduită.

Pentru a evita însă histerectomia totală, intervenţie mutilantă, mai ales pentru femeile tinere, diverşi autori au imaginat procedee chirurgicale conservatoare (care sunt doar rezolvări singulare, de excepţie), de îndepărtare a sarcinii şi asigurarea hemostazei. Astfel:

Scanned with OKEN Scanner

– Aburel preconizează istmocervicectomia mediană pe cale abdominală, cu evacuarea sarcinii şi hemostază la vedere;

– P. Sârbu şi M. Crângu preconizează cervicoistmectomia cu implantarea uterului la bontul vaginal;

– D. Popescu – cervicoistmectomia cu sutura colului restant la corpul uterin;

– V. Dobrovici – ligaturarea pe cale vaginală a pediculilor vasculari cervicali, urmată de evacuarea sarcinii;

– Cristea Alexe a imaginat un procedeu chirurgical constând din dublul cerclaj al colului, procedeu care prezintă o serie de avantaje:

– uşor de aplicat la orice nivel;
– necesită instrumentar minim;
– poate da rezultate definitive sau poate fi folosit ca un timp preliminar (de hemostază) în vederea transferării într-o unitate mai dotată pentru o intervenţie radicală.

Procedeul constă în:

– golirea cavităţii cervicale (chiuretaj sau chiuretaj digital);

– prinderea buzei anterioare şi a celei posterioare cu câte o pensă de col;

– introducerea unui dilatator Hegar de mărime 12–16 (după necesitate) până dincolo de orificiul intern, pentru a opri sângerarea la exterior şi a permite o bună vizibilitate;

– însăilarea submucoasă a unui fir de catgut rezistent sau a unui fir de Nylon, cât mai aproape de inserţia vaginală pe col (având grijă să nu se lezeze vezica sau rectul) apoi, pe măsură ce se strânge firul, se extrage Hegarul din orificiul uterin;

– însăilarea submucoasă la circa 1–1,5 cm de orificiul extern a unui fir de aţă, iar pe măsură ce se strânge firul se extrage Hegarul.

În sfârşit, în sarcina cervicală oprită în evoluţie, se poate încerca evacuarea acesteia prin chiuretaj digital sau chiuretaj blând, urmat de tamponament vaginal (178).

• **Sarcina intramurală.** Sarcina intramurală, denumită şi intramusculară sau extracanaliculară, reprezintă 0,2% din sarcinile extrauterine, grefarea oului făcându-se în grosimea muşchiului uterin, dar în afara traiectului interstiţial al trompei.

După Schikele, existenţa unor diverticuli endometriali profunzi, în care oul se poate grefa şi dezvolta ar fi la originea sarcinii intramurale.

Pornind de la realitatea existenţei diverticulilor uterini, R. Durffer descrie ca varietate separată sarcina ectopică în diverticulul uterin, excepţională, confundată adesea cu sarcina abdominală, datorită subţierii peretelui uterin.

Diagnosticul este întotdeauna greu de făcut, dar unele semne sugerează o sarcină intramurală:

– durerea anormală şi persistentă, exacerbată de tactul vaginal;

– dezvoltarea anormală a uterului.

Diagnosticul este stabilit numai de apariţia complicaţiilor, confirmarea făcându-se de obicei intraoperator şi de către examenul histopatologic.

Ca evoluţie, sarcina intramurală se complică cu ruptura peretelui uterin după luna a doua sau se poate suprainfecta. Tratamentul chirurgical este regulă, înca-

Scanned with OKEN Scanner

drându-se în limitele intervenţiilor conservatoare, practicându-se miometrectomie, conduita radicală, histerectomia, fiind excepţională (336).

În afara acestor varietăţi de sarcină ectopică, se mai descriu şi alte forme rare, cu simptomatologie mai mult sau mai puţin atipică, de cele mai multe ori fiind diagnosticate intraoperator:

– sarcina angulară, definită de Devraigne ca grefa oului într-un corn uterin, evoluează cu hemoragie cu sânge roşu şi dureri, tactul vaginal evidenţiind o boselură de consistenţă moale într-un corn care se continuă cu uterul (V. Luca);

– sarcina cornuală, datorată nidaţiei şi dezvoltării oului în cornul uterului dublu sau septat, este frecvent confundată cu sarcina angulară;

– sarcina în corn rudimentar, excepţională, diagnosticată doar prin celioscopie sau laparotomie;

– sarcina intraligamentară, consecinţă a nidării secundare a oului în ligamentul larg, prezentând o simptomatologie asemănătoare cu sarcina abdominală;

– sarcina după histerectomie, în care nidaţia ectopică secundară se produce fie în trompă, fie în colul restant, cavitatea peritoneală sau spaţiul vezicouterin (244);

– sarcina ectopică multiplă, cu mai multe forme anatomo-clinice simultan în ovar şi în trompă, simultan în trompă şi cavitatea peritoneală, în aceeaşi trompă, în ambele trompe sau simultan în uter şi trompă.

Asociaţia sarcină intrauterină + sarcină extrauterină, clasic rară (1 la 30 000 de sarcini), poate fi mai frecventă în caz de inducţie a ovulaţiei prin HMG şi HCG, tabloul clinic fiind al unei ameninţări de avort cu o masă anexială dureroasă (157).

În ultimul timp, corectarea simptomatologiei endometriozei se realizează şi prin folosirea DIU (Dispozitive intrauterine) cu eliberare locală de levonorgestel (Mirena). Datorită efectelor puternice la nivelul endometrului, DIU Mirena scad fluxul menstrual şi corectează defectele endometriale şi, în acelaşi timp, ameliorează durerea din endometrioza recto-vaginală.

Prognosticul sarcinii extrauterine. Sarcina extrauterină reprezintă încă o cauză de moarte maternă, 6,5% din decesele materne fiind în prezent legate de sarcina extrauterină.

Viitorul obstetrical al femeilor operate de sarcină extrauterină este sumbru: 50% rămân sterile involuntar, 30% vor avea unul sau mai mulţi copii, iar 15% vor face o nouă sarcină ectopică.

După chirurgia conservatoare, indicele de sarcină este de 35%, iar indicele recidivelor este de 9% (212).

Dacă frecvenţa sarcinii ectopice, din anul 1970 până în prezent, a crescut de 6 ori, în schimb mortalitatea determinată de această afecţiune a scăzut simţitor. Scăderea mortalităţii legate de sarcina extrauterină este determinată nu numai de progresele anesteziei, reanimării şi antibioterapiei, dar şi de progresele în diagnosticul precoce şi a mijloacelor terapeutice, în managementul acestei afecţiuni.

Scanned with OKEN Scanner

III. Sterilitatea conjugală. Cuplul steril

Disfuncţie a aparatului genital cu valoare de simptom, sterilitatea, deşi nu determină o suferinţă fizică, rămâne permanent în atenţia specialiştilor, atât datorită aspectului ei social şi demografic, cât şi pentru suferinţele psihice şi prejudiciile morale pe care le determină femeii căsătorite şi cuplului.

Definiţie. Se admite că un cuplu este steril dacă, după doi ani de viaţă conjugală, fără să folosească metode contraceptive, nu a apărut nici o sarcină. Trebuie subliniat însă că nu există nici un consens unanim în ceea ce priveşte definirea noţiunilor. Astfel, termenul de sterilitate este folosit în şcoala franceză şi adepţii acesteia, fiind larg răspândit şi în ţara noastră.

Sterilitatea poate fi *primară*, când femeia nu a rămas niciodată însărcinată, sau *secundară*, dacă după una sau mai multe sarcini duse sau nu până la termen, nu mai rămâne însărcinată.

Termenul de *infertilitate* este rezervat pentru cazurile în care femeia rămâne gravidă, dar nu poate menţine sarcina.

În schimb, şcoala anglo-saxonă foloseşte termenul de *infertilitate primară* pentru femeia care nu rămâne gravidă, de *infertilitate secundară* pentru femeia care nu poate menţine o sarcină până la vârsta unui copil viabil, iar termenul de sterilitate este rezervat pentru cuplurile cu infertilitate definitivă.

Un cuplu poate fi voluntar steril, în cazul folosirii metodelor contraceptive, în alte cazuri sterilitatea voluntară poate fi indusă artificial prin ligaturi tubare, legarea canalelor deferente sau în urma operaţiilor ginecologice de exereză. Alteori, sterilitatea este fiziologică: femeia nu poate fi fecundată în perioada pre- şi postoperatorie, în cursul stării de gestaţie şi la extremele de vârstă. Cu cât vârsta femeii creşte, cu atât fertilitatea diminuă, crescând în schimb riscul anomaliilor genetice ale fătului.

Incidenţa sterilităţii este ridicată, un cuplu din 10 este steril. Sterilitatea conjugală este un fenomen al cuplului şi femeia nu este responsabilă decât în 35–40% din cazuri, în 40% din cazuri fiind implicat factorul masculin. În 20% din cazuri, se întâlnesc factori micşti, feminini şi masculini, iar în 5–10% din cazuri, cauzele nu pot fi decelate. În sfârşit, în 10% din cazuri, cuplurile sunt definitiv sterile.

Dat fiind faptul că sterilitatea conjugală este un fenomen al cuplului şi femeia nu este totdeauna responsabilă, pentru a stabili diagnosticul de sterilitate, este indispensabil atât examenul bărbatului, cât şi al femeii. Unii autori examinează mai întâi soţul şi apoi soţia, alţii efectuează examenul concomitent, dacă este posibil chiar la prima consultaţie, aceasta fiind conduita cea mai corectă. Pentru a înţelege etiologia sterilităţii, se impune cunoaşterea condiţiilor necesare fecundaţiei, atât din partea femeii, cât şi a bărbatului (fig. 74).

La femeie, trebuie amintită secvenţa evenimentelor hormonale şi ovariene într-un ciclu normal. Ciclul debutează în prima zi a menstruaţiei, când sub influenţa gonadotropinei FSH, un folicul ovarian începe să se matureze. Sub influenţa unei a doua gonadotropine, LH, acest folicul secretă estrogeni, în special estradiol, care asigură dezvoltarea endometrului şi secreţia glerei cervicale. Secreţia de gonadotropine este reglată de un factor neurohormonal hipotalamic, *LH releasing hormon*

Scanned with OKEN Scanner

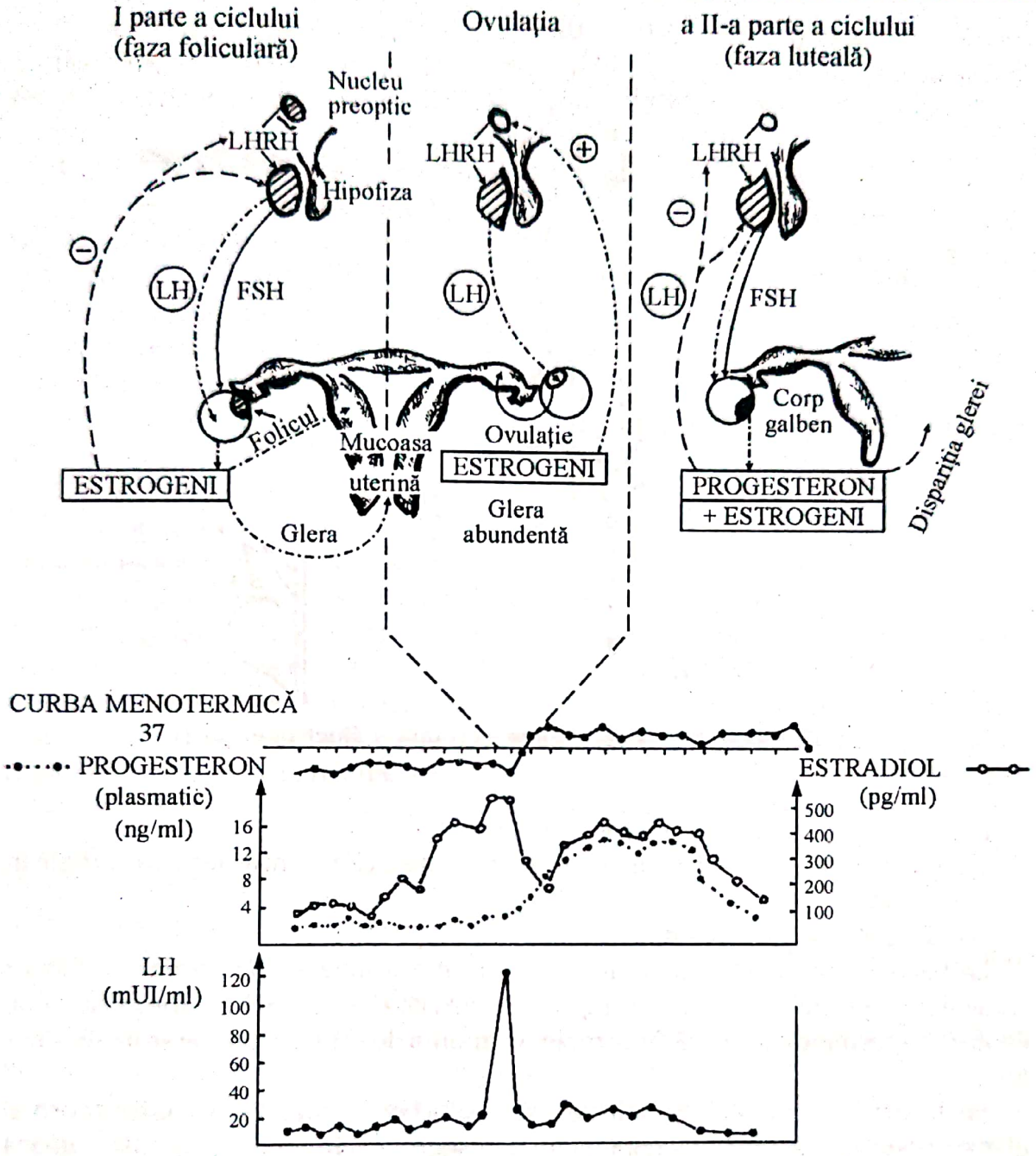


Fig. 74. Derularea ciclului normal (după D. Buchsenschutz).

(LH-RH). În această primă parte a ciclului, estradiolul joacă rolul dominant; creşterea lui face să scadă nivelul LH-RH şi deci şi gonadotropinele (retrocontrol negativ).

Când foliculul a atins un oarecare grad de dezvoltare, nivelul estradiolului circulant creşte de o manieră regulată. Paradoxal, în loc de a fi inhibată, secreţia de LH-RH este exacerbată (retrocontrol negativ). Survine atunci peak-ul, secreţia de LH de scurtă durată, direct responsabilă de ponta ovulară, de ovulaţie. Ovulaţia o dată produsă, foliculul se transformă în corp galben care, în afară de estrogeni, secretă şi progesteron. Acesta exercită un retrocontrol negativ asupra gonadotropinelor. Apariţia sa este responsabilă de decalajul curbei temperaturii materne (fig. 75).

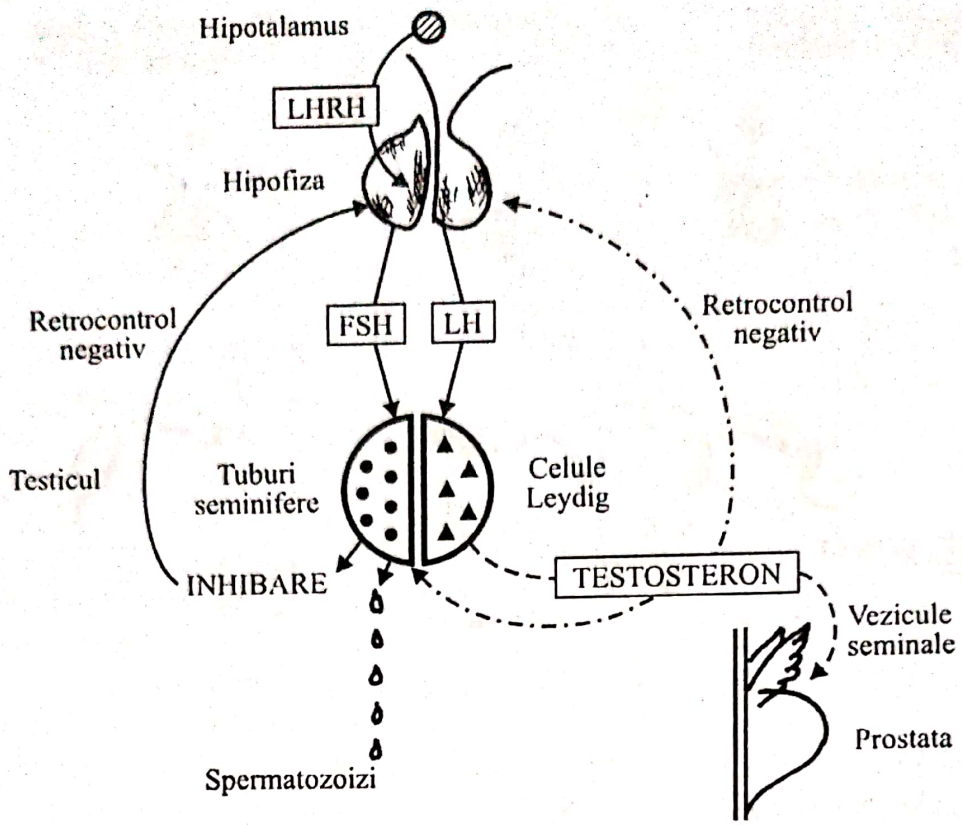


Fig. 75. Controlul spermatogenezei (după D. Buchsenschutz).

Condiţiile necesare fecundării la femeie sunt:

– să nu fie alterate secreţiile hormonale, pentru că se antrenează anomalii în cascadă;

– căile genitale să fie libere.

La bărbat, spermatozoizii se formează în mai multe etape, la nivelul tubilor seminiferi şi estrului. Trei hormoni reglează spermatogeneza: FSH, LH şi testosteronul. Pentru ca spermatogeneza să fie completă, raportul de LH/FSH trebuie să fie superior lui 1.

Pe de altă parte, celulele Sertoli ale testiculului favorizează metabolismul normal al testosteronului şi deci eficacitatea lui. Ele secretă şi inhibina, care influenţează axul hipotalamo-hipofizar în ceea ce priveşte spermatogeneza (retrocontrolul negativ asupra FSH).

În cursul migrării lor în căile genitale, spermatozoizii suferă unele modificări destinate traversării şi fecundaţiei în bune condiţii. Progresiv ei se înconjoară de plasmă secretată de epididim, prostată şi veziculele seminale.

În total, spermatogeneza durează 3 luni. Acestea explică şi lungul interval necesar pentru aprecierea efectului terapeutic.

Condiţiile necesare fecundaţiei pentru bărbat sunt deci:

– secreţiile hipotalamo-hipofizare suficiente şi într-un raport LH/FSH satisfăcător;

– tubii seminiferi să fie normali;

– plasma seminală să fie de bună calitate şi să nu existe o infecţie a epididimului sau prostatei;

– căile genitale să fie libere şi ejacularea normală.

În fine, pentru ca un cuplu să fie fecund, este necesar ca raporturile să fie complete.

Pentru a înțelege etiologia sterilității, se impune cunoașterea condițiilor necesare fecundației, atât din partea femeii cât și din partea bărbatului.

1. Sterilitatea feminină

Diagnosticul sterilității feminine cuprinde un ansamblu de examene clinice și de laborator complexe, care interesează aproape toate aspectele actuale ale ginecologiei.

Stabilirea unui diagnostic cauzal și complet este o condiție indispensabilă a aplicării unui tratament corect (264). În ultima instanță, diagnosticul sterilității feminine este un diagnostic etiologic.

Examenul complet și competent al femeii este făcut de medicul ginecolog, întocmindu-se o fișă specială, în care se trec datele culese prin anamneză, examenul obiectiv și investigațiile paraclinice.

Anamneza. Anamneza completă și metodică reprezintă un timp esențial al examenului, care poate orienta chiar de la început asupra etiologiei sterilității, interesând:

– datele personale, vârsta (după 35–40 de ani, șansele sunt foarte reduse);

– antecedente heredocolaterale, descoperirea unor anomalii congenitale impunând cercetarea cariotipului și efectuarea unei anchete genetice;

– antecedentele personale fiziologice, vârsta menarhei, caracterele ciclului menstrual (periodicitate și durată), existența de fenomene anormale (metroragii, sindrom premenstrual și intermenstrual, care orientează asupra unei anomalii endocrine);

– comportarea sexuală: frecvența raporturilor sexuale, calitatea acestora (raporturi complete sau nu), modificările libidoului, existența frigidității, vaginismului, dispareuniei, existența, durata și timpul contracepției, ca și data întreruperii metodelor contraceptive;

– antecedente ginecologice, precizarea noțiunii de sterilitate (primară sau secundară), vechimea sterilității, noțiunea de amenoree;

– prezența în antecedente a unei infecții vechi vaginale sau a colului (în special gonococice), a unei leucorei, cervicite, a unei electrocoagulări;

– prezența în antecedente a unei salpingite, adeseori necunoscută de bolnavă, precizând noțiunea de leucoree, de algii pelviene, de febră, tratamente sau antibiotice;

– antecedentele obstetricale: avorturi repetate (un avort precoce evocând o anomalie genetică, un avort tardiv evocând o anomalie uterină); avorturi provocate, care pot duce la obstrucție tubară; naștere prematură; sarcini ectopice și felul intervenției în sarcina ectopică; dacă lăuzia a fost fiziologică sau patologică (în sterilitatea secundară;

– antecedente patologice generale, interogatoriul fiind orientat spre două probleme:

  – cercetarea unei infecții, în special tuberculoza, anamneza va cerceta dacă bolnava a avut o eventuală TBC peritoneală ascitică, alte localizări ale TBC (pleurezii, osteoartrite);

  – cercetarea antecedentelor chirurgicale: existența unei peritonite apendiculare sau pneumococice, știut fiind că pot lăsa aderențe în pelvis, eventuale intervenții pe uter sau anexe etc.

Scanned with OKEN Scanner

Examenul clinic. Examenul general, pe aparate, va fi sistematic pentru a stabili eventualele contraindicaţii ale aplicării tratamentului sterilităţii (în special leziuni cardiace cu decompensări frecvente şi leziuni de scleroză renală). Se va nota morfotipul, în special obezitatea, se vor cerceta eventualele semne de infantilism sau aspectul android, precizându-se dispoziţia pilozităţii pubiene, axilare, toracice. Nu se va uita şi examenul tiroidei, care trebuie făcut obligatoriu.

Examenul ginecologic, metodic şi complet, comportă:

– inspecţia abdomenului: prezenţa de cicatrice postoperatorii;

– inspecţia organelor genitale externe, cercetarea modificărilor cu răsunet asupra funcţiei de reproducere, după Jäyle, „vulva fiind o oglindă a ovarului", eventualele malformaţii vulvovaginale, hipoplazia vulvară, starea himenului (cărnos, rezistent, insuficient perforat), starea perineului.

Examenul cu valvele apreciază starea vaginului şi colului (endo- sau exocervicite cu leucoree mucopurulentă), permiţând şi practicarea de frotiuri şi eventual efectuarea de prelevări bacteriologice, depistând eventualele leziuni de vaginită. Dacă examenul se efectuează în apropierea ovulaţiei, se poate studia şi calitatea glerei. La fel, se poate cerceta şi ascensiunea spermatozoizilor în căile genitale ale femeii.

Tactul genital explorează starea vaginului, colului, uterului (poziţia, forma, mobilitatea, volumul), ca şi anexele.

Astfel, se cercetează:

– la nivelul vaginului: existenţa de malformaţii (sept) sau dezvoltarea insuficientă a acestuia (vagin scurt, strâmt);

– la nivelul colului: col incontinent (incompetent) care poate explica mai ales avorturile, nu sterilitatea;

– la nivelul corpului: eventuale deviaţii uterine (retroversii) sau hipoplazie uterină (uter infantil) cu importanţă deosebită în sterilitate;

– la nivelul zonelor anexiale: leziuni de salpingită, tumori anexiale etc.;

– histerometria, pentru măsurarea lungimii cavităţii cervicale, a întregului uter şi apoi a raportului corporealocervical (1,5 cm = hipoplazie uterină);

– dilatarea colului cu 2–3 bujii Hégar, pentru depistarea unei eventuale rigidităţi sau a lipsei de elasticitate a colului (aceste ultime explorări endocavitare se vor efectua în afara oricărei suspiciuni de infecţie genitală şi în condiţii de asepsie);

– tactul rectal constată eventualele perimetroanexite, aderenţe în fundul de sac Douglas (375);

– examinarea sânilor trebuie să fie sistematică nu numai pentru decelarea unui nodul, dar şi pentru descoperirea unei galactorei uni- sau bilaterale, care nu este totdeauna evidentă. De aceea, exprimarea mamelonului trebuie repetată înainte de a afirma absenţa galactoreii (56).

Investigaţiile paraclinice posibile în cadrul unei sterilităţi sunt numeroase, dar nu este necesar să se facă uz de toate acestea, prescrierea fiind în funcţie de rezultatele examenului clinic.

Totuşi, în explorarea sterilităţii feminine, trei examene sunt fundamentale şi vor fi efectuate sistematic:

– curba termică matinală;

Scanned with OKEN Scanner

– testul postcoital;

– histerosalpingografia.

Aceste investigații, alături de spermogramă, constituie explorările de bază ale unui cuplu steril.

a. *Curba termică matinală (de fapt test clinic).* La femeia la care ovulația se produce normal și regulat și la care curba termică matinală este sub 37°C, în mijlocul ciclului ea se ridică la 37,1–37,3°C până la apariția menstruației, deci aspectul curbei bazale este bifazic.

Din punct de vedere endocrinologic, cele două faze evolutive ale curbei termice corespund următoarelor procese:

– faza monotermică corespunde fazei de creștere și maturație foliculară și de creștere oscilantă a secreției estrogenice la nivelul ovarului;

– faza hipertermică corespunde fazei postovulatorii, de funcționalitate deplină a corpului galben, cu sintetizarea și eliberarea în circulație a unor mari cantități de progesteron.

Curba termică matinală se bazează pe faptul că progesteronul este hipertermizant și în a doua fază a ciclului este prezentă acțiunea progesteronului. După Palmer, ovulația corespunde ultimei zile de hipotermie sau primei zile de ascensiune termică.

Ca tehnică, este un examen simplu, temperatura luându-se rectal, dimineața înainte de ridicarea din pat, timp de cel puțin 3 luni.

Curba termică este prețioasă, permițând stabilirea cu probabilitate a ovulației (existența decalajului termic), indicând absența ovulației (curba plată în loc de bifazică) sau o insuficiență de corp galben (platou progestativ scurt).

Pe lângă orientarea diagnosticului, curba termică este valoroasă și pentru faptul că permite, în funcție de stabilirea cu probabilitate a ovulației, și efectuarea altor explorări.

b. *Testul postcoital Hühner și glera cervicală.* Glera cervicală este unul dintre martorii cei mai fideli ai impregnării estrogenice preovulatorii.

Testul Hühner este un examen simplu, care apreciază atât calitatea glerei cervicale, cât și a spermei. Mai exact, testul Hühner pune în evidență capacitatea de pătrundere, de migrare și supraviețuire a spermatozoizilor în glera cervicală.

Ca tehnică, testul Hühner se efectuează cu trei zile înainte de data prezumtivă a ovulației, deci în prima fază a ciclului menstrual, faza foliculinică, când secrețiile abundente filante, transparente, cu cristalinizare abundentă, sunt permeabile pentru spermatozoizi. Permeabilitatea glerei pentru spermatozoizi, testul Hühner, se explică prin ultrastructura glerei cervicale. După Odeblad, glera cervicală, examinată la microscopul electronic, are o structură reticulată, formată din fibre de diverse diametre, de natură glicoproteică, legate unele de altele prin filamente de grosimi variabile, deci un aspect de tramă, amintind de ochiurile unui tricot – așa-zisul aranjament macromolecular *„tricot-like"*.

Aspectul tramei variază în cursul ciclului sub acțiunea hormonilor ovarieni: în perioada ovulatorie se lărgește, lăsând să pătrundă spermatozoizii în migrarea lor; în faza luteală, lanțurile glicoproteice au o mare autonomie, formând o tramă densă și strânsă, care se opune ca barieră în calea spermatozoizilor.

Testul Hühner se efectuează:

– după un raport sexual complet, realizat cu 6–12 ore înainte de examen;

Scanned with OKEN Scanner

– prin prelevarea glerei cervicale pe de o parte şi endocervicale pe de altă parte (după exprimarea colului între două valve);

– prin examinarea acesteia la microscop între lamă şi lamelă.

Rezultatele normale (test pozitiv) sunt următoarele:

– glera filantă (peste 10 cm) şi clară;

– 10–20 de spermatozoizi mobili şi vii pe câmp microscopic.

Testul poate fi negativ (când nu se constată nici un spermatozoid), deficient (spermatozoizi imobili sau cu mişcări pe loc) sau mediu (1–5 spermatozoizi pe câmp, vii şi progresând în câmpul microscopului) (v. tabelul de mai jos).

NEGATIV	0 spermatozoizi în câmp
DEFICIENT	spermatozoizii sunt imobili sau cu mişcari pe loc
MEDIU	1–5 spermatozoizi în câmp, spermatozoizi vii care progreseaza în câmpul microscopului
BUN	10–20 spermatozoizi vii şi mobili

Testul Hühner.

Valoarea acestui test constă în faptul că orientează explorările ulterioare: bacteriologice, imunologice, hormonale, spermograma.

c. *Histerosalpingografia (HSG)* este un examen indispensabil chiar în absenţa antecedentelor sau semnelor clinice evocatoare pentru un obstacol mecanic, deşi este destinată în special explorării permeabilităţii. Această investigaţie permite evaluarea anatomică a uterului şi a trompelor, prin injectarea, ascendent prin canalul cervical, a unei substanţe de contrast iodate. Se efectuează în primele 12 zile ale ciclului, în faza foliculinică, în afara oricărei infecţii genitale şi după cercetarea toleranţei la iod.

Imaginile HSG:

– reproduc forma şi dimensiunile cavităţii uterine, relevând aspecte patologice inaccesibile examenul clinic: istmopatii, sinechii, polip endocavitar, miom submucos, TBC şi malformaţii;

– autentifică permeabilitatea tubară prin trecerea substanţei în cavitatea peritoneală (proba Cotte pozitivă);

– evidenţiază lungimea, calibrul, leziunile pereţilor şi ale mucoasei tubare (obstrucţie tubară) oferind uneori imagini caracteristice (hidrosalpinx, sactosalpinx), importante atât pentru localizare, cât şi pentru stabilirea naturii lor etiologice (336).

– furnizează indicaţii în vederea tehnicii operatorii ce trebuie urmată;

– are şi un avantaj terapeutic, în unele cazuri doar simpla trecere a substanţei de contrast permite deblocarea trompei, care este urmată foarte repede de sarcină.

Histerosalpingografia are şi inconveniente: nu permite aprecierea stării trompei dincolo de obstacol şi nici explorarea pavilionului tubar, lucru pe care îl face celioscopia, care într-o oarecare măsură permite şi explorarea funcţiei secretorii a trompei.

În rezumat, însă, de la prima consultaţie, cu ocazia anamnezei, medicul are suficiente argumente pentru a orienta examenele complementare spre unul sau altul dintre soţi.

Scanned with OKEN Scanner

GLERA	APARENT DE BUNĂ CALITATE	CALITATE PROASTĂ (groasă și/sau opacă și/sau slab abundentă)	
HÜHNER		La femei	La bărbați
Negativ	Spermogramă	1. Testul făcut prea devreme în ciclu. Refacerea din 3 în 3 zile 2. Infecția glerei (bacteriologic) 3. Insuficientă secreția glerei (hor-monală sau locală)	S P E R M O G R A M A
Deficient sau bun	Spermogramă ↓ Dacă este normal ↓ ↓ Investigarea infecției imunitare / Investigarea etiologiei glerei		

Testul Hühner: orientarea examenelor ulterioare (după D. Buchsenschutz).

Alteori, însă, nu există nici un factor de orientare. Primul gest în aceste situații este efectuarea unei curbe menotermice, pacienta fiind revăzută la ciclul următor, în perioada preovulatorie, pentru un nou test Hühner (o nouă consultație).

Dacă testul Hühner nu este satisfăcător, se va efectua o spermogramă – investigațiile ulterioare ale soțului fiind în funcție de calitatea acesteia.

Histerosalpingografia va fi efectuată la consultațiile ulterioare în următorul ciclu, după testul Hühner.

În sfârșit, dozările hormonale la femeie vor fi efectuate în funcție de datele furnizate de curba menotermică, metodologia explorării cuplului steril fiind prezentată în tabelul de mai jos:

După efectuarea examenului clinic și investigațiilor minime obligatorii, medicul este deja în măsură să facă o primă apreciere asupra etiologiei sterilității feminine.

Astfel, la o femeie normal menstruată, cu curba menotermică bifazică și testul postcoital normal, pozitiv, este vorba cel mai probabil de o cauză mecanică. La o femeie cu o curbă termică monofazică și/sau cu tulburări ale ciclului menstrual, poate fi vorba de o cauză endocrină.

Consultațiile și investigațiile următoare vor fi dirijate în funcție de rezultatele obținute cu ocazia primei consultații.

Deși etiologia sterilității este complexă, cu o multitudine de factori patologici, din considerente didactice, Dominique Buchsenschutz (1989) împarte cauzele de sterilitate în cauze endocrine și cauze mecanice (fig. 76).

Scanned with OKEN Scanner

	Femeie	Bărbat
I. consultaţie	interogaţi → examen clinic ←	interogaţi examen clinic
a II-a consultaţie a 13-a zi a ciclului după raport	studiu de creştere a spermei	
	GLERA → anormală → tratament normală ↓ normal ← TPC → anormal ↓ test postcoital ↓	
consultaţii ulterioare bilanţ separat	HSG studii hormonale histerosalpingografie	spermogramă ↓ normal ligoastenospermie azoospermie imunitate încrucişată bilanţ andrologic
n consultaţii	STUDII SINTETICE	

Schema examenului unui cuplu steril (după I. Lansac, P. Lecompte).

Atât cauzele endocrine, cât şi cauzele mecanice, stau la baza formelor anatomo-clinice prezentate pe larg în capitolul etiologiei sterilităţii feminine.

Etiologia sterilităţii feminine. Forme anatomoclinice. Multitudinea factorilor patologici în etiologia sterilităţii face ca diagnosticul acesteia să fie dificil, cauza fiind destul de rar unică şi evidentă clinic.

Multitudinea cauzelor şi evoluţia lor latentă impun numeroase investigaţii pentru formularea unui diagnostic corect.

Din punct de vedere anatomoclinic, sterilitatea poate fi de origine genitală (vulvovaginală, cervicală, uterină, tubară, ovariană) sau extragenitală (hormonală, metabolică, psihonervoasă, organică).

Dereglările primare extragenitale (tiroidiene, suprarenale, psihonervoase) influenţează funcţia de reproducere tot prin intermediul axului hipotalamo-hipofizo-ovarian, pe care-l pot bloca la un nivel sau altul. Funcţiile ovarului fiind strict dependente de axul hipotalamo-hipofizar, factorii ovarieni şi hipotalamo-hipofizari ai sterilităţii feminine vor fi prezentaţi împreună.

- **Sterilitatea hipotalamo-hipofizo-ovariană**

Unul din cinci cazuri de sterilitate feminină este atribuit unei anomalii hipotalamo-hipofizo-ovariene. În afară de cazurile rare de leziuni organice ale ovulului, de obicei este incriminat axul hipotalamo-gonadic (33).

Scanned with OKEN Scanner

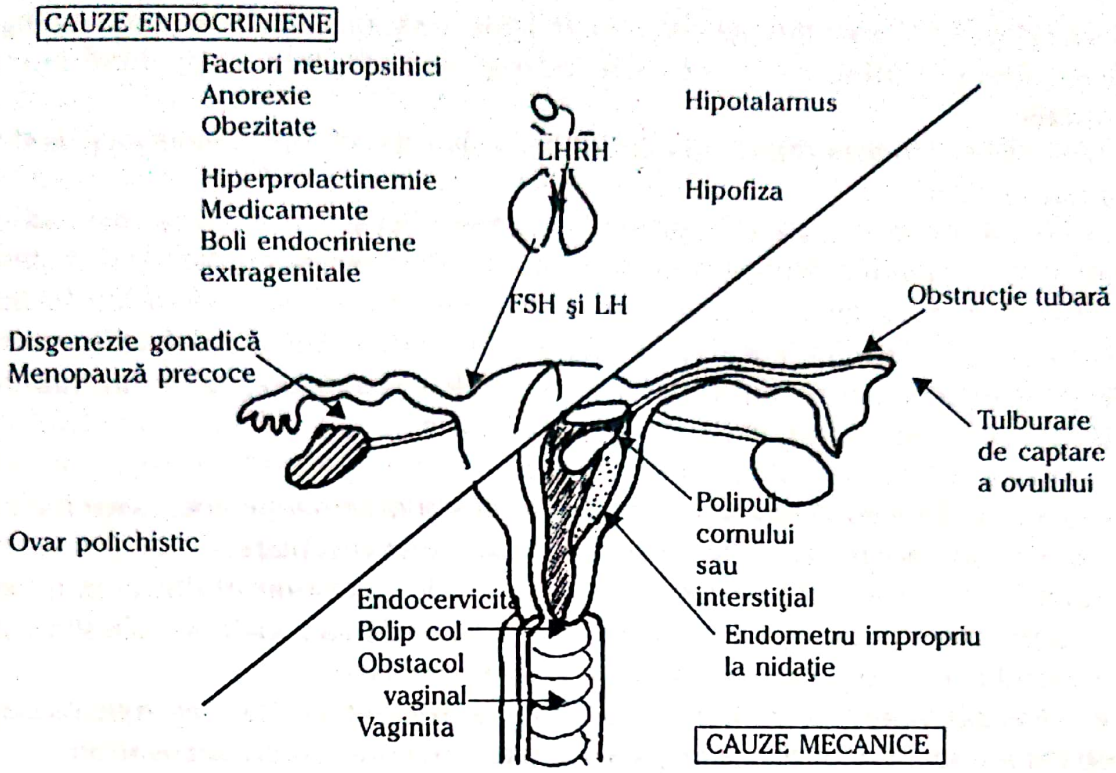


Fig. 76. Cauzele sterilităţii feminine (după D. Buchsenschutz).

Clinica, singură, nu poate furniza decât argumente de probabilitate în favoarea originii ovariene şi/sau hipotalamo-hipofizare a unei sterilităţi.

Orientarea spre o origine hipotalamo-ovariană a sterilităţii feminine se face pe următoarele elemente:

- *Anamneza* decelează cicluri menstruale neregulate.
- *Curba termică* este anormală.
- *Testul postcoital Hühner* este normal.
- *Histerosalpingografia* este normală (morfologia normală a cavităţii uterine şi permeabilitate tubară normală). Pentru precizarea etiologiei, se impun însă o serie de alte investigaţii, pe lângă curba termică bazală, care indică fie absenţa ovulaţiei (curba plată), fie o insuficienţă de corp galben (platou progestativ scurt).
- *Studiul secreţiei cervicale*: secreţia cervicală creşte în cursul fazei foliculare a ciclului, chiar de la sfârşitul menstruaţiei, până la ovulaţie.

– cu 2–3 zile înaintea ovulaţiei, se produc două fenomene esenţiale:
  – deschiderea colului, care este maximă în momentul ovulaţiei;
  – secreţia cervicală este foarte abundentă, maximă în ziua ovulaţiei, când capătă caractere particulare, este translucidă, filantă şi aproape totdeauna acelulară la microscop.

Recoltată pe lamă şi expusă la aer pentru a se usca timp de câteva minute, prezintă aspectul de cristale caracteristice, în arborizaţie, comparabile cu frunza de ferigă (Papanicolaou).

După ovulaţie, în forma progestativă, glera este puţin abundentă, coagulată, conţinând numeroase celule polinucleare şi nu cristalizează în foi de ferigă (33).

Abundentă, filantă, claritatea glerei cervicale, ca şi cristalizarea în foi de ferigă, sunt excelente semne de impregnare estrogenică, absenţa sa pledând pentru anovulaţie.

• *Frotiurile citohormonale* au o valoare limitată în aprecierea luteinizării şi deci nu au interes practic.

Biopsia de endometru, efectuată în a doua parte a ciclului menstrual, este un test indirect de cercetare a ovulaţiei, bazat pe studiul modificărilor induse de creşterea secreţiei de progesteron, care survine o dată cu formarea corpului galben. Modificările endometrului în faza luteinică secretorie sunt predominant glandulare (prezenţa secreţiei glandulare, prezenţa glicogenului în celulele glandulare, edem stromal etc.)

Biopsia de endometru aduce informaţii asupra:

– impregnării hormonale a endometrului;

– existenţei de leziuni inflamatorii (tuberculoza, endometrita subacută sau cronică);

– prezenţei unor anomalii histologice, în particular vasculare.

Studii de microscopie electronică au arătat în endometrul din cursul fazei secretorii prezenţa coşuleţului nuclear (sistemul canalicular, nucleolar), în sterilitate constatându-se devieri în producerea acestuia.

• *Celioscopia* permite aprecierea ovarelor, a existenţei unor dovezi de ovulaţie (corp galben sau folicul congestiv) şi recunoaşterea unor anomalii ovariene:

– distrofii ovariene cu ovarită micropolichistică;

– ovare mari, netede, alb strălucitoare (de porţelan) ca în sindromul Stein-Leventhal;

– endometrioza ovariană şi aderenţe inflamatorii (33).

• *Dozările hormonale*, statice sau dinamice, pot fi urinare sau plasmatice, acestea din urmă mult mai fidele, dar necesitând laboratoare foarte specializate.

Dozările hormonale permit studiul funcţionării:

a. *Ovarului: – dozările pregnandiolului urinar* – valorile sale trec de la 0,9 mg/24 h în cursul fazei proliferative, la 6–7 mg/24h în faza secreţiei, o cifră inferioară de 3 mg/24 h în faza luteală evocând insuficienţa progestativă a corpului galben:

– *dozările progesteronului* plasmatic între a 6-a şi a 8-a zi a decalajului termic (sau cu 8 zile înainte de data presupusă a menstruaţiei, în caz de curbă termică plată), este cel mai simplu mijloc de a afirma existenţa unei ovulaţii (15 mg în a doua parte a ciclului) sau de a afirma absenţa acesteia. În plus, un nivel inferior sau egal cu 10 mg/ml pledează pentru o disovulaţie (56);

– *dozările de estrogeni* totali în urina din 24 de ore arată valori urinare în timpul menstruaţiei de aproximativ 12 μg şi creşterea până la maximum 75 μg în momentul ovulaţiei, valorile sub 10 μg indicând absenţa ovulaţiei. Valorile estrogenilor plasmatici trec de 40–200 pg în faza proliferativă, la 140–400 pg în momentul ovulaţiei, ca să atingă 120–200 pg în faza secretorie a ciclului menstrual;

– *dozările hormonilor androgeni* sunt utile în cazurile de hiperandrogenie clinică, chiar moderată: 17-cetosteroizii, ale căror valori normale sunt de 5–15 mg/24h; sub 15 mg/24 h pledează pentru o hiperandrogenie de origine suprarenală sau hipofizară. Cifrele peste 15 mg/24 h atestă o hiperandrogenie care poate fi suprarenală sau ovariană, diagnosticul diferenţial făcându-se prin dozarea dehidroepiandrosteronului.

În plus se va asocia evaluarea plasmatică a hormonilor următori:

– androstendion (de origine ovariană): 1,5 ng;

– testosteron liber şi forma sa activă, dehidrotestosteronul (DHT): 0,4–0,5 ng;

Scanned with OKEN Scanner

– dehidroepiandrosteron (DHA) şi sulfatul său (de origine suprarenaliană): 200 ng;

– 17-hidroxiprogesteronul: 0,50 ng în prima parte a ciclului menstrual, 3 ng la ovulaţie şi 4 ng în partea a doua a ciclului.

b. *Axul hipotalamo-hipofizar* – dozările gonadotropinelor evaluează efectele FSH şi RH; cifrele normale se situează între 3–40 UI/24 h.

Dozările urinare de FSH şi, în special, de LH oscilează în jurul valorilor de 30–40 UI în tot cursul ciclului, cu excepţia perioadei ovulatorii, când concentraţia urinară atinge 120 UI/24 h;

Dozările plasmatice de FSH şi LH: valorile LH trec de la 1–5 mUI în prima parte a ciclului, la 40–60 mUI în perioada de ovulaţie, ca în partea a doua a ciclului să scadă la 2 mUI, lucru valabil şi pentru FSH: 2–6 mUI în faza proliferativă, 15–20 mUI la ovulaţie şi 2 mUI în faza secretorie.

– *dozările plasmatice de prolactină* (chiar în absenţa argumentelor clinice în favoarea unei hiperprolactinemii), valorile normale fiind de 5–20 mg. În caz de hiperprolactinemie moderată, confirmată de mai multe dozări, se impune şi dozarea TSH pentru decelarea unei eventuale insuficienţe tiroidiene fruste, hiperprolactinemia putând fi o consecinţă a acesteia (v. tabelul următor).

Tot în hiperprolactinemie, se vor efectua obligatoriu radiografia de şa turcească şi tomografia şi o investigare a câmpului vizual în vederea depistării unui adenom de hipofiză care va fi deferit neurochirurgiei.

În multe situaţii însă, cauzele sterilităţii nu pot fi decelate prin testele statice şi se va recurge la testele dinamice de explorare.

Proba de stimulare – frenare – Jayle arată potenţialul maxim al ovarelor. Testul constă în administrarea de HCG (5 000 UI per fiolă în ziua 3, 5, 7 a platoului hipertermic) şi în acelaşi timp o administrare a 5 comprimate de dexametazonă (0,5 mg) timp de 6 zile, din ziua a 3-a până în ziua a 8-a a platoului termic.

HORMONI	Prima parte a ciclului	OVULAŢIE	A doua parte a ciclului
ESTROGENI Estradiol	40–200 pg	140–400 pg	100–200 pg
Estronă	≅ 7 pg		≅ 10 pg
PROGESTERON	≅ 0,20 ng		≅ 15 ng
17-HIDROXI PROGESTERON	≅ 0,50 ng	≅ 3 ng	≅ 4 ng
ANDROGENI 4 Androstendion	1,5 ng		
Testosteron	0,4–0,5 ng		
Indice de legătură	≅ 12		
Sulfat DHA (S-DHA)	≅ 2.000 ng		
PROLACTINĂ	5 la 20 ng		
GONADOTROFINE LH	1–5 mUI	40–60 mUI	≅ 2 mUI
FSH	2–6 mUI	15–20 mUI	≅ 2 mUI

Valorile dozărilor plasmatice (după D. Buchsenschutz).

Scanned with OKEN Scanner

Contribuţia hormonilor plasmatici	Prima parte a ciclului	A doua parte a ciclului	Interpretare
ESTRADIOL	< 30 pg	< 50 pg	Insuficientă secreţia estrogenică
PROGESTERON		< 2 ng	Anovulaţie
		între 5–10 ng	Insuficienţă luteală
17-HIDROXIPROGESTERON	> 1 ng		Stimulare intensă ovariană prin LH (ovar polichistic)
TESTOSTERON Indice de legătură	> 0,70 ng		Hiperandrogenism ovarian
PROLACTINĂ	între 20–30 ng		Hiperprolactinemie
	> 30 ng		Hiperprolactinemie certă
GONADOTROFINE	↓		Cauze hipotalamo-hipofizare
	uşor ↑ sau LH/FSH = 2		Cauze ovariene (ovar polichistic)
	↑↑ (20 mUI)		Disgenezie gonadică sau menopauză precoce

Interpretarea rezultatelor anormale (după D. Buchsenschutz).

Testul îşi propune stimularea maximală a corpului galben, concomitent cu formarea steroidogenezei corticosuprarenale. Răspunsul normal îmbracă un aspect pseudogestativ caracterizat prin dublarea estrogenilor şi a pregnandiolului. Testul permite evidenţierea insuficienţelor de corp galben latente (imposibil de decelat doar prin teste statice).

– *Proba la Clomifen (Clomid)* se practică în amenoree sau în sterilităţile în care suspectăm o cauză ovariană prin mecanism de feed-back: clomifenul determină creşterea LH-RH, cu stimularea FSH hipofizar şi creşterea estrogenilor. Se administrează clomifen 100 mg/zi timp de 5 zile şi se dozează estrogenii în ziua a 7-a de la oprirea tratamentului. Răspunsul normal constă în creşterea estrogenilor FSH şi LH. Dacă răspunsul este insuficient sau absent este incriminată o patologie ovariană.

– *Testul de LH-RH* are ca principiu stimularea hipofizei de către releasing-hormonii hipotalamici – şi permite, prin confruntarea cu testul la clomifen, situarea nivelului deficitului în gonadotropine (hipotalamic sau hipofizar).

Testul constă în injectarea i.v. de 100 micrograme LH-RH şi dozarea FSH şi LH plasmatic, astfel: înainte cu 15 minute de injectare, în momentul injectării, apoi la 30, 60, 120 min după injectare, răspunsul normal constând în creşterea LH cu 300–400% peste normal şi a FSH cu 150%; un răspuns pozitiv în caz de amenoree indică o afectare hipotalamică, un răspuns negativ sugerează o afectare hipofizară.

După efectuarea investigaţiilor hormonale se pot contura patru mari tablouri biologice:

– anovulaţie de origine joasă (ovare polichistice);
– menopauză precoce şi disgenezie gonadică;
– hiperprolactinemia, de origine hipofizară şi
– alte cauze hipotalamo-hipofizare.

Scanned with OKEN Scanner

	Estrogeni	Progesteron	Androgeni ovarieni	Gonadotrofine	Prolactină
Anovulaţie de origine joasă (ovar polichistic)	N sau ↓	↓↓	N sau ↑	Moderat ↑	N
Menopauză precoce Disgenezie gonadică	↓↓	↓↓	N	↑↑	N
Hiperprolactinemie	N sau ↓	N sau ↓	N	N sau ↓	↑ sau ↑↑
Alte cauze hipotalamo-hipofizare	N sau ↓	↓	N	↓	N

Tablouri biologice întâlnite în sterilitate (după D. Buchsenchutz).

Cauzele sterilităţii hipotalamo-hipofizo-ovariene sunt:
– cauze ovariene;
– cauze hipotalamice;
– cauze hipofizare.

Cauze ovariene ale sterilităţii feminine

Adeseori, sterilitatea se confundă cu istoricul unei amenorei.

Amenoreea primară intră în mod excepţional în discuţie deoarece, la vârsta la care se pune problema unei sterilităţi, amenoreea primară a fost investigată şi este de presupus că i s-a găsit o soluţie diagnostică şi terapeutică.

Amenoreea secundară, în schimb, este mai des incriminată în etiologia sterilităţii feminine. Ovarul determină amenoreea sau spaniomenoreea, în primul rând prin distrofia polichistică sau boala polichistică a ovarelor, care cuprinde două entităţi anatomoclinice: sindromul Stein-Leventhal (distrofia ovariană tip I) şi distrofia micropolichistică a ovarelor (distrofia ovariană tip II). Acestea reunesc o etiologie funcţională determinată, probabil, de perturbarea izolată a secreţiei de LH cu hiperproducţie de estrogeni.

În al doilea rând, sterilitatea poate avea drept cauză o *disgenezie ovariană*.

Aplaziile gonadice şi disgeneziile ovariene au ca tip aplazia din sindromul Turner, care realizează forma extremă, în care sterilitatea este definitivă: cariotipul este întotdeauna modificat. În acest cadru există mai multe grade, cu forme mai puţin pure decât în sindromul Turner: forme fruste cu amenoree secundară, disgenezii gonadice pure, forme cu hipertrofie clitoridiană. Tot în acest capitol se încadrează şi cazurile cu testicul feminizant. Unele probleme de patologie ovariană ocupă un loc particular.

Hipoplaziile ovariene pot realiza ca tablouri clinice:
– sindromul de deficit precoce ovarian (menopauza precoce);
– displazia olfacto-genitală (sindrom Kallman-Morsier). Ele realizează un ansamblu disparat, fiind situate între disgenezii şi distrofii, ovarul având în toate cazurile un capital limitat de foliculi primordiali. Spre deosebire de sindromul Turner, cariotipul este normal. În disgenezia gonadică şi în menopauza precoce există o atingere ovariană primitivă, punctul lor comun fiind creşterea importantă de FSH şi LH (Buchsenschutz).

Scanned with OKEN Scanner

Insuficienţa secretorie ovariană, anomaliile funcţionale intermitente ale ovarului ca anovulaţia (absenţa ovulaţiei) şi disovulaţia (ovulaţia întârziată sau inconstantă) sunt alte cauze de sterilitate feminină, reprezentând 20% din sterilităţile feminine.

Fiziologic, cele două extremităţi ale vieţii genitale au la origine fie o anomalie tranzitorie a comandei hipotalamo-hipofizare, fie o tulburare a receptivităţii ovariene. Ele se manifestă clinic prin cicluri anovulatorii fără decalaj termic, prin cicluri cu faza progestativă scurtă în care platoul termic este inferior la 8 zile. Alteori, insuficienţa secretorie ovariană este inaparentă pe curbele termice, nu se evidenţiază decât după proba de stimulare – frenare.

Deficitul poate interesa fie componenta estrogenică, fie componenta luteală (insuficienţa luteală), dar poate fi vorba şi de o insuficienţă globală (estrogenică şi progesteronică).

Dintre acestea, insuficienţa luteală prezintă o importanţă deosebită, sub acest termen înţelegându-se o secreţie de progesteron în partea a doua a ciclului menstrual insuficientă atât cantitativ, cât şi ca durată. Este consecinţa alterării mecanismelor care preced sau declanşează ovulaţia: insuficienţa de secreţie a FSH sau a peak-ului preovulator de estradiol sau a peak-ului ovulator de LH (56).

Tot în acest capitol poate fi încadrată şi insuficienţa luteală cu hiperestrogenie ovariană.

Unele tumori ovariene sunt responsabile de sterilitate (tumori feminizante ale tecii sau granuloasei, tumori masculinizante, chisturile dermoide bilaterale).

Endometrioza ovariană este o cauză frecventă de anovulaţie şi sterilitate prin patologie organică.

În sfârşit, unele endocrinopatii pot fi şi ele responsabile de anovulaţie:

– hipotiroidia, acompaniată adeseori de amenoree;

– insuficienţa suprarenaliană;

– boala Cushing, care poate antrena o amenoree;

– unele hiperandrogenii de origine suprarenală, expresia tardivă a sindromului Wilokins care comportă şi anovulaţia.

Cauze hipofizare

Ele sunt dominate de tumorile hipofizare adesea latente, care trebuie cercetate sistematic (prin studiul câmpului vizual şi radiografia de şa turcească). Descoperirea unei tumori hipofizare constituie o contraindicaţie absolută a inductorilor de ovulaţie.

Radiografia de şa turcească trebuie să fie sistematică în cazul în care se constată o galactoree sau o hiperprolactinemie. Hiperprolactinemia poate fi datorată fie unei tumori pituitare evidente (tradusă radiologic printr-o imagine în dublu contur al planşeului şelar sau o eroziune a pereţilor, ca într-un adenom), fie unui microadenom în care radiografia nu arată decât modificări minore (uşoară asimetrie a fundului fosei).

Examenul tomodensitometric (Scanner) poate fi de real folos în aceste cazuri, putând vizualiza tumori ale căror diametre sunt mai mari de 5 mm (56).

Sindromul de insuficienţă hipofizară Sheehan, datorat unei necroze ischemice a pituitarei după o hemoragie postpartum gravă, există adesea sub formă disociată, cu atingere izolată a funcţiei gonadotrope.

Scanned with OKEN Scanner

Sindromul amenoree-galactoree poate exista şi în afara sarcinii: el poate fi declanşat prin unele droguri (rezerpina, sulpirid) sau poate traduce un adenom cromofob. După o naştere, asocierea amenoree-galactoree realizează sindromul Chiari-Frommel, de etiologie necunoscută (33).

Cauze hipotalamice

Cauzele hipotalamice ale sterilităţii feminine sunt dominate de anomalii psihogene.

Diagnosticul originii hipotalamice a unei anovulaţii se bazează pe examene biologice care arată:

– un nivel de gonadotropine totale normal sau scăzut;

– absenţa răspunsului ovarian la proba de stimulare-frenare;

– concentraţia scăzută a FSH-LH.

Examenul clinic constată fie o amenoree mentală propriu-zisă, adevărată, fie o simplă amenoree psihogenă declanşată cu ocazia unui şoc afectiv sau după schimbarea mediului de viaţă, fie o amenoree anovulatorie persistentă după oprirea estroprogestativelor, fie în sfârşit o amenoree asociată sau nu la o galactoree provocată de unele droguri psihiatrice.

Dintre toate aceste forme de amenoree, o subliniere aparte o merită amenoreea psihogenă – sterilitatea psihogenă.

Influenţa factorilor psihici sau emoţionali asupra funcţiei de reproducere nu este pusă în discuţie astăzi, noţiunea de sterilitate psihogenă fiind recunoscută de către toţi autorii. Există multiple dovezi ale efectului emoţiilor asupra receptorilor genitali. Astfel, influenţa stresului a fost recunoscută şi descrisă de mult timp şi de către diferiţi autori la deţinute şi deportate, având drept consecinţă o amenoree. Sterilitatea astfel indusă este pasageră sau definitivă, în funcţie de vârsta femeii.

Pentru explicarea sterilităţii psihogene au fost invocate numeroase mecanisme etiopatogenice. Totuşi, nu trebuie considerate ca psihogene toate formele de sterilitate la care nu se detectează o cauză medicală, doar unele forme de blocare a ovulaţiei şi spasmul tubar împiedicând fecundaţia par a fi de origine psihogenă (422).

După diverşi autori, tulburările de ovulaţie consecutive factorilor psihogeni se întâlnesc într-un procent de 2–4%, iar fenomenele de spasm tubar în 3–4% din ansamblul sterilităţii.

După Palmer, emoţia poate fi responsabilă de manifestările de spasm tubar, sarcinile survenite după primele consultaţii explicându-se prin diminuarea tensiunii anxioase. Simpla solicitare de către pacientă a ajutorului medical duce la transferul poverii sterilităţii de la cuplul respectiv asupra medicului, făcând să dispară în acest mod inhibiţia, tensiunea anxioasă.

În rezumat deci, sterilitatea hipotalamo-hipofizo-ovariană are drept etiologie:

– cauze ovariene: sindromul Stein-Leventhal (distrofie ovariană de tip I), distrofie micropolichistică (distrofie ovariană de tip II), disgenezii ovariene, insuficienţă secretorie ovariană, tumori, endometrioză, unele endocrinopatii;

– cauze hipofizare: tumori, insuficienţă hipofizară, sindrom amenoree-galactoree;

– cauze hipotalamice: în special amenoreele psihogene.

Scanned with OKEN Scanner

- **Sterilitatea tubară**

Cauzele tubare ale sterilităţii feminine reprezintă 40% din sterilitatea cuplului (4 din 10 cazuri, după J. Baudet), de unde şi importanţa deosebită ce se acordă acestui capitol de patologie.

Sterilitatea tubară a beneficiat cel mai mult de progresele medicale din ultimii ani, atât în privinţa explorărilor (celioscopia), cât şi pe plan terapeutic (plastii tubare).

Orientarea spre o patologie tubară se face în primul rând prin anamneză, care evidenţiază în antecedente prezenţa unei infecţii vechi vaginale sau a colului (în special gonococică), a unei leucorei sau existenţa unei salpingite, adesea necunoscută de către bolnavă (precizând noţiunea de algii pelviene, febră, tratament cu antibiotice pentru această afecţiune). Importante sunt accidentele obstetricale, în special prezenţa unui avort provocat, care poate duce la obstrucţie tubară.

Examenul genital furnizează şi alte elemente importante, putând decela la nivelul zonelor anexiale o eventuală salpingită sau tumoră anexială.

Examenul clinic va fi completat cu o serie de investigaţii paraclinice.

a. *Insuflaţia uterotubară* – care permite explorarea permeabilităţii tubare în sens ascendent, injectând CO_2 în uter şi trompă sub presiune controlată, în prezent având un interes limitat.

b. *Histerosalpingografia*, superioară insuflaţiei uterotubare, permite de asemenea explorarea permeabilităţii tubare în sens ascendent, furnizând date despre morfologia uterului şi trompelor, despre existenţa sau absenţa pasajului tubar în peritoneu, evocând şi posibilitatea de aderenţe perituboovariene.

c. *Cromodiagnosticul* – permeabilitatea tubară mai poate fi testată şi prin injectarea în uter a unei soluţii de indigo-carmin 3%, 15 cc, care, o dată pătrunsă în peritoneu, se resoarbe şi se elimină prin urină. Colorarea urinei (recoltată prin sondaj vezical, după 30–40 de minute) în verde semnifică permeabilitatea tubară (1).

d. *Celioscopia,* care nu înlocuieşte HSG, ci o completează, este o metodă prin care se face studiul endoscopic al organelor pelviene după efectuarea unui pneumoperitoneu artificial.

Celioscopia este utilă în special în cazurile în care histerosalpingografia sau alte examene nu sunt capabile să furnizeze un diagnostic precis asupra cauzelor obstacolului, permiţând verificarea permeabilităţii tubare.

Celioscopia poate decela şi o endometrioză, aderenţele perituboovariene, făcând un bilanţ al sechelelor inflamatorii ale trompelor. Prin aceasta, celioscopia permite evaluarea preoperatorie a extinderii leziunilor uterotubare ce urmează a fi tratate.

e. *Histeroscopia* constă în vizualizarea directă a cavităţii uterine, ca şi a ostiumului tubouterin, aducând informaţii asupra patologiei uterine, sinechii, fibroame, polipi ai porţiunii interstiţiale a trompei.

Metoda constă în distensia cu gaz sau lichid a cavităţii uterine şi explorarea acesteia cu un tub optic. După efectuarea acestei investigaţii se poate face un bilanţ *etiologic* al sterilităţii tubare, pe primul plan situându-se obliterarea tubară. În 2/3 din cazuri, obliterarea tubară este completă, unica soluţie terapeutică fiind chirurgicală. Restul de 1/3 din cazuri îl constituie aderenţele peritubare, leziunile parţiale, stenozate şi tulburările funcţionale (336).

Scanned with OKEN Scanner

Leziunea tubară obstructivă sau stenozată are predilecţie pentru cele două extremităţi ale acesteia; obliterarea extremităţii proximale asociază în două treimi din cazuri şi obstrucţie a extremităţii distale.

Cauzele determinante pot fi inflamatorii sau neinflamatorii (anatomice sau traumatice).

Inflamaţiile nespecifice sunt infecţiile cu germeni banali: aceste infecţii sunt relativ frecvente, în special la debutul vieţii sexuale, şi sunt dificil de diferenţiat de infecţiile venerice.

Din acest considerent, în faţa tabloului clinic al unei anexite este esenţială identificarea germenului în cauză prin culturi, prin prelevare chirurgicală sau prin prelevare percelioscopică la nivelul fundului de sac Douglas.

Inflamaţiile nespecifice pot evolua torpid, subclinic, ducând la cronicizare cu leziuni tubare frecvent reversibile; inflamaţia acută permite în schimb un tratament prompt şi judicios, cu restituţie *ad integrum*.

Inflamaţia gonococică determină o leziune tubară severă, cu prognostic foarte grav datorită interesării precoce a endosalpinxului, cu obliterarea pavilonului tubar şi cu formarea unei salpingite chistice.

Leziunile cicatriceale postgonococice sunt de regulă bilaterale şi ating profund mucoasa tubară, conducând la hidrosalpinx şi obliterarea cornului uterin.

Infecţiile cu *Chlamidya* şi micoplasme sunt incriminate şi ele în ultimul timp în etiologia sterilităţii. Într-un studiu efectuat pe două loturi de femei, unul în care pacientele nu prezentau nici o cauză evidentă de sterilitate şi altul în care bolnavele prezentau o cauză majoră de sterilitate, frecvenţa *Mycoplasmei T* a fost de 45,5% în primul grup şi 48% din cazuri în lotul al doilea (422).

Infecţiile postabortum sunt date, de regulă, de streptococ, responsabil de difuziunea infecţiei de la endometrită până la pelviperitonită, abces pelvian atingând fundul de sac Douglas, ligamentul larg sau trompe. De notat şi tromboflebitele pelviene şi septicopioemiile redutabile. Atingerea tubară este de obicei unilaterală sau cu predominanţă unilaterală, atingerea mucoasei fiind moderată, uneori chiar absentă.

Leziunea tubară tuberculoasă asociază frecvent o patologie uterină (sinechie primară, endometrită, TBC) şi poate apărea în afara oricărei infecţii tuberculoase aparente clinic. Prognosticul este rezervat, datorită leziunilor cicatriceale tubare severe şi fenomenelor plastice pelviene asociate.

Aspectul actual al problemei. Cauzele sterilităţii de origine tubară au suferit în ultimii ani profunde remanieri: gonococia, cea mai importantă cauză de obstrucţie tubară până în anul 1940, a fost practic eradicată prin antibioterapie, ca în prezent venerologii să constate o certă recrudescenţă a afecţiunii. La fel, TBC salpingoperitoneală a diminuat ca frecvenţă de o manieră spectaculoasă, datorită prevenirii tuberculozei prin vaccinul BCG.

În schimb, în ultimii ani sunt incriminate în etiologia sterilităţii, infecţiile cu *Chlamydia* şi micoplasme.

În sfârşit, prin liberalizarea avorturilor, diminuând complicaţiile grave ale avortului provocat delictual, a diminuat şi frecvenţa sterilităţii postabortum care reprezenta altădată 2/3 din cauzele de sterilitate secundară rebele la tratament.

Scanned with OKEN Scanner

- **Sterilitatea de origine uterină**

Cazurile de sterilitate de origine uterină reprezintă 10–15% din toate sterilităţile feminine, factorii uterini fiind, de fapt, mai frecvent cauze de infertilitate decât de sterilitate, prin deformarea sau obstruarea cavităţii uterine (33). Prin realizarea unui obstacol mecanic se împiedică ascensiunea spermatozoizilor sau este împiedicată nidaţia sau supravieţuirea oului fecundat.

Evidenţierea unei patologii uterine responsabile de sterilitatea feminină se face prin examenul clinic şi examene complementare.

Examenul clinic apreciază volumul, morfologia, consistenţa şi poziţia uterului, putând suspecta, în unele cazuri, o malformaţie uterină, un miom uterin sau o anomalie de poziţie uterină.

Examenele complementare esenţiale, care aduc informaţii asupra unei patologii uterine incriminate în etiologia sterilităţii feminine, sunt:

– histerometria, care măsoară lungimea cavităţii uterine şi evidenţiază o deviaţie laterală sau sagitală a uterului;

– biopsia de endometru permite aprecierea stării corpului galben, evidenţiază unele stări inflamatorii ale endometrului, o tuberculoză latentă a endometrului cu prezenţa de foliculi tuberculoşi;

– histerosalpingografia (HSG) este examenul de bază care studiază cavitatea uterină, forma, contururile, dimensiunile şi poziţia sa, notând şi aspectul şi permeabilitatea trompelor;

– celioscopia explorează morfologia externă şi intraperitoneală a uterului, diferenţiind aspectele pseudomalformative, suspectate la histerosalpingografie, de malformaţiile uterine adevărate;

– histeroscopia, care vizualizează leziunile endocavitare.

Etiologia sterilităţii uterine. Sterilitatea feminină de cauză uterină este determinată de următorii factori:

– anomalii de dezvoltare;
– deviaţii uterine;
– leziuni organice;
– anomalii ale endometrului.

Anomaliile de dezvoltare includ, în primul rând, malformaţiile uterine: aplaziile uterine, uter bicorn, uter didelf, uter septat, uter unicorn – fiind descoperite, uneori, prin HSG.

Exceptând aplaziile uterine (sindromul Rokitanski-Kuster), restul malformaţiilor sunt mai degrabă factori de avorturi spontane cu repetiţie, decât de sterilitate.

Hipoplaziile uterine constituie de asemenea mai mult factori de avort spontan decât de sterilitate. De obicei, se vorbeşte de hipoplazie uterină, atunci când histero-metria este mai mică de 70 mm.

Deviaţiile uterine. Variaţiile de poziţie uterină intervin în mecanismul sterilităţii atât prin crearea unui obstacol mecanic în ascensiunea spermatozoizilor (hiperanteflexia uterină), cât mai ales prin asocierea de aderenţe pelviene sau de endometrioză (retroversiile uterine fixate) descoperite prin celioscopie.

Leziunile organice. Fibromul uterin poate fi cauza directă de sterilitate când este localizat la corn, determinând compresiunea porţiunii tubarei interstiţiale, sau în zona

Scanned with OKEN Scanner

istmocervicală, când poate determina perturbarea ascensiunii spermatozoizilor, lucru pe care-l poate face și un polip intracavitar, sau prin perturbarea nidației.

– asocierea unei adenomioze întunecă prognosticul, mai ales dacă se constată și o endometrioză tubară sau ovariană (33);

– stenoza de istm – este o altă cauză organică suspectată la introducerea unui histerometru și confirmată prin HSG (clișee de față și profil).

Anomaliile de endometru sunt secundare tulburărilor hormonale de origine ovariană sau hipofizară.

Hiperplaziile simple sau polipoide se traduc cel mai frecvent prin menometroragii. Diagnosticul lor este confirmat de examenul histopatologic al produsului recoltat prin chiuretaj biopsic și prin HSG. De obicei se constată o tulburare hormonală cu secreție estrogenică importantă sau prelungită sau o insuficiență luteală.

Endometritele: în funcție de agentul cauzal și calea de propagare a infecției, îmbracă forme evolutive variabile, acute sau cronice, și se împart în specifice și nespecifice.

Endometritele *nespecifice* cu germeni banali sunt de obicei consecința unor explorări endouterine (chiuretaj, HSG) efectuate fără o asepsie perfectă. Sterilitatea se datorează fie unor secreții ostile ascensiunii spermatozoizilor, fie unei endometrite de calitate proastă, care împiedică nidația.

Endometritele nespecifice sunt rareori izolate, în general se acompaniază de leziuni tubare. Când sunt izolate, ele sunt secundare unei retenții placentare postabortum sau postpartum.

Endometritele *specifice*, de obicei de natură tuberculoasă, sunt rareori izolate, prognosticul obstetrical fiind legat de atingerea tubară asociată. Apărute în copilărie sau adolescență, evoluează spre disfuncția mai mult sau mai puțin completă a endometrului, determinând sinechii uterine întinse și incurabile.

Sinechiile uterine, altă anomalie a endometrului, sunt procese endometriale consecutive în general unui chiuretaj în postpartum. Diagnosticul este stabilit în general de histerosalpingografie, care oferă date și asupra permeabilității tubare și eventualei patologii asociate, ce poate agrava sterilitatea.

În rezumat, deci, factorii uterini sunt mai frecvent cauze de infertilitate decât de sterilitate și se împart în:

– anomalii de dezvoltare (malformații uterine, hipoplazii uterine);

– deviații uterine, vicii de poziție uterină (hiperanteflexie și retroversiile uterine fixate);

– lezări organice (fibrom uterin, adenomioză, stenoză de istm);

– anomalii de endometru (atrofii, hiperplazii, endometrite, sinechii uterine).

- **Sterilitatea de origine vulvovaginală și cervicală**

Anomaliile vulvovaginale și cervicale sunt cele mai rare cauze de sterilitate (3%), dar și cele mai ușor de depistat, putând fi recunoscute chiar de la prima consultație prin simpla inspecție sau examenul cu valvele.

În unele cazuri sunt necesare și examene paraclinice:

– examene microbiologice, frotiuri, culturi de antibiogramă din secrețiile vulvovaginale și cervicale;

– testul postcoital Hühner, examen primordial, care orientează diagnosticul, indicând și alte investigații;

Scanned with OKEN Scanner

– testele de penetraţie *in vitro*, directe şi încrucişate, în scopul investigării compatibilităţii gleră/spermatozoizi;

– cercetarea modificărilor reologice, teste speciale de investigaţie;

– histerometria care verifică lungimea şi permeabilitatea canalului cervical;

– cervicografia care vizualizează canalul endocervical: de fapt, această investigaţie nu constituie decât o parte a HSG;

– examenele citologice vaginale, examen colposcopic, testul la Lugol, eventual biopsie cu examen histopatologic pentru investigarea factorilor cervicali de sterilitate.

Etiologia sterilităţii vulvovaginale şi cervicale. Se pot enumera mai mulţi factori vulvovaginali şi factori cervicali.

1. *Factorii vulvovaginali* se pot împărţi în:

– factori organici, mecanici;

– factori funcţionali;

– factori infecţioşi.

a. *Factorii organici mecanici* sunt reprezentaţi de către malformaţii care, în marea majoritate a cazurilor, sunt recunoscute de la pubertate, determinând retenţie de sânge menstrual (hematocolpos).

Unele malformaţii vulvovaginale pot determina sterilitate prin împiedicarea penetraţiei suficiente a spermatozoizilor:

– septurile transversale;

– septurile oblice care pot masca colul;

– septurile longitudinale.

Alţi factori pot fi consideraţi cauze de sterilitate în măsura în care împiedică actul sexual:

– ageneziile, aplaziile vaginale totale (sindromul Rokitanski-Kuster) şi parţiale, interesând cel mai frecvent porţiunea inferioară a vaginului;

– imperforaţia himenală, realizând un hematocolpos;

– leziuni cicatriceale.

b. *Factorii funcţionali* sunt reprezentaţi de aciditatea vaginală de diferite cauze, care poate determina sterilitatea prin efect spermicid, în special când glera cervicală este insuficientă cantitativ, şi de dispareunie, care nu este cauză de sterilitate, decât în măsura în care spaţiază raporturile sexuale şi se complică cu vaginismul.

c. *Factorii infecţioşi* sunt reprezentaţi de vulvovaginite, foarte frecvente şi de mare diversitate etiologică (bacteriene, virale, parazitare, micotice). Vulvovaginitele intervin în determinismul sterilităţii atât prin alterarea mediului vaginal, care devine spermicid, cât şi prin ascensiunea germenilor patogeni, interesând, astfel, căile genitale superioare: endometrite, salpingite, pelviperitonite (285).

2. *Factorii cervicali.* Colul poate constitui o cauză de sterilitate în situaţiile în care este împiedicată fecundaţia printr-un obstacol mecanic în migrarea spermatozoizilor sau prin calitatea glerei pe care o secretă.

Altfel spus, factorii cervicali care sunt implicaţi în etiologia sterilităţii feminine sunt:

a. malformaţiile;

b. cervicitele şi displaziile;

c. stenozele, sinechiile, polipii de col;

d. modificările funcţionale ale glerei.

a. *Malformaţiile* colului care determină sterilitatea feminină sunt atreziile şi aplaziile.

b. Dintre factorii cervicali de sterilitate, *cervicitele* și *displaziile de col* sunt afecțiuni recunoscând o cauză primitiv infecțioasă sau primitiv cicatriceală, traumatică. Leziunea poate obstrua parțial glandele, retenția poate determina alterarea calităților biochimice ale glerei, modificarea pH-ului și a conținutului celular, creându-se astfel un baraj mecanic și biochimic pentru spermă. La scăderea penetrării spermatozoizilor poate contribui și acțiunea microbilor, dintre aceștia gonococul determinând o infecție de o gravitate deosebită prin tendința de propagare canaliculară cu atingerea rapidă și ireversibilă a endosalpinxului (336).

c. Tot cauze mecanice care se opun ascensiunii spermatozoizilor pot fi considerate stenozele de col, leziunile cicatriceale (sinechiile de col) sau polipii, cervicografia aducând informații prețioase.

d. Cât privește contribuția calității glerei cervicale la etiologia sterilității, modificările funcționale ale glerei, acestea se apreciază în primul rând prin testul postcoital Hühner, care orientează și asupra investigațiilor ulterioare.

Aprofundarea investigațiilor compatibilității gleră/spermatozoid, când este necesară, se face prin efectuarea testelor de penetrație *in vitro*, directe sau încrucișate, care constituie etape exploratorii indispensabile evaluării factorului cervical de sterilitate.

Teste de penetrație in vitro, introduse de Seguy și Vimeux încă din anul 1938, fără a intra în detalii, permit studiul prezenței și comportării spermatozoizilor în glera cervicală. Dacă spermatozoizii constatați în gleră sunt imobili, în timp ce mobilitatea lor este normală în spermogramă, este vorba de o gleră „ostilă" care invită la efectuarea testelor încrucișate.

Testele încrucișate (Palmer) studiază în laborator:

– comportamentul spermatozoizilor unui donator fertil în glera unei femei sterile;

– comportamentul spermatozoizilor unui bărbat steril în glera unei femei fertile.

Aceste teste încrucișate permit stabilirea părții care revine spermatozoizilor (astenospermie) și părții care revine glerei femeii (glera ostilă) în anomalia ascensiunii spermatozoizilor (33).

Există două tipuri de gleră ostilă:

– glera geloidă, bogată în celule rotunde, adesea consecința unei electrocauterizări, veritabilă cauză iatrogenă a unei insuficiențe secretorii a glerei cervicale. Alături de electrocauterizare, insuficiența secretorie a glerei cervicale de natură iatrogenă poate fi determinată și de un chiuretaj, o conizație sau o amputație de col;

– glera filantă și limpede, impenetrabilă pentru spermatozoizi, în care spermatozoizii sunt rapid imobilizați.

Imobilizarea spermatozoizilor este determinată de anticorpii antispermatici care apar în glera cervicală, creând o barieră imunitară. S-a demonstrat și prezența unui factor antiaglutinant spermatic, care apare la ovulație în glera femeilor normale (336).

Așadar, se poate vorbi și de cauze imunitare ale sterilității, care sunt însă rare.

Tratamentul sterilității feminine

Tratamentul sterilității hipotalamo-hipofizo-ovariene

a. Tratamentul sterilității de cauză ovariană. Tratamentul medicamentos. Patologia inflamatorie beneficiază de tratament antiinflamator și balnear prelungit.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul anovulaţiilor şi disovulaţiilor presupune o bună selectare a cazurilor, recurgând la inductorii de ovulaţie. În imensa majoritate a cazurilor, insuficienţa secretorie ovariană (anovulaţiile şi disovulaţiile) este de origine hipotalamo-hipofizară, ceea ce vine să confirme eficacitatea tratamentului cu inductorii ovulaţiei prin secvenţa clomifen sau gonadotropine (HMG) apoi HCG, tratament care nu va fi întreprins decât în mediu spitalicesc.

Tratamentul se începe întotdeauna cu inductori de ovulaţie simplă de tipul ciclogenilului, dar în special clomifen (clomid), al cărui efect este mai puţin aleatoriu, urmat uneori de administrarea de HCG. Se repetă acest tratament timp de trei cicluri înainte de a afirma eşecul terapiei. În cazurile rezistente la clomid, în cazurile cele mai rebele de anovulaţie se recurge la gonadotropine (HMG).

Clomifenul (Clomid, Clostilbegyt), estrogen de sinteză cu acţiune antiestrogenică, acţionează la nivel hipotalamo-hipofizar, blocând informaţia estrogenică endogenă. Aceasta conduce la creşterea secreţiei de FSH, care maturează foliculii ovarieni. Estrogenii endogeni – ajunşi la un anumit strat declanşează peak-ul de RH, care determină ovulaţia.

Se administrează în doză de 50–100 mg/zi timp de 5 sau 10 zile, începând din a cincea zi a ciclului, iar dacă corpul galben este insuficient, se administrează după apariţia platoului termic HCG, câte 5 000 UI în 3 prize.

Gonadotropinele extrase din urina de femeie la menopauză sunt în prezent cele mai eficace produse inductoare de ovulaţie. Acţiunea lor este de stimulare, de tip FSH şi mai puţin de tip LH, denumirile comerciale fiind Hunnegon şi Pergonal.

Deşi nu se poate indica o schemă fixă de tratament, se poate începe cu 1 fiolă HMG pe zi, timp de 6 zile, a şaptea fiind zi de control. Urmează încă 6 zile de tratament 1 fiolă HMG şi HCG 1 000 UI şi control în a 14-a zi (285).

Pericolul tratamentului cu inductori de ovulaţie, în special după folosirea gonadotropinelor, este hiperstimularea. Rezultatele tratamentului cu inductori de ovulaţie se vor aprecia după curba menotermică şi glera cervicală, ca şi după dozările hormonale, dar singurul criteriu absolut al inducerii ovulaţiei rămâne survenirea unei sarcini.

După tratamentul cu clomid se pot obţine doar 35% sarcini (clomidolul nu permite obţinerea unei glere cervicale de calitate), faţă de gonadotropine, în care eficacitatea este excelentă: 50% sarcini (56).

De tratamentul cu inductori de ovulaţie (clomifen) beneficiază şi sindromul Stein-Leventhal (ovare polichistice de tip I), eventual şi ovarele polichistice de tip II (după câteva cicluri artificiale), însă în acest caz riscul apariţiei unor chiste funcţionale de ovar nu este de neglijat. Din acest considerent, în ovarele polichistice de tip II (distrofia macropolichistică a ovarelor) mai indicată este punerea în repaus a ovarelor prin estroprogestative administrate câteva luni, iar la oprirea acestui tratament se recomandă prescrierea de progestative în a doua jumătate a ciclului. Electrocauterizarea laparoscopică a suprafeţelor ovariene este o alternativă terapeutică modernă (422).

Utilizarea *releasing*-hormonilor (LH-RH) ca stimulatori ai ovulaţiei a suscitat o mare speranţă în anii '70. Însă utilizarea acestora este dificilă, ei având un timp de înjumătăţire foarte scurt în organism (fiind metabolizaţi rapid) ceea ce obligă la folosirea de micropompe portabile, analoage celor utilizate în diabet, care introduc produsul într-un ritm determinat.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultatele sunt încurajatoare: 70–80% ovulaţii, dar numai 40% sarcini.

În endometrioza ovariană, altă cauză de sterilitate feminină, blocajul ovarian prin estroprogestative, asociat sau nu cu tratament chirurgical, permite frecvent o sarcină.

În cazul endocrinopatiilor responsabile de anovulaţie (hipotiroidia), doze slabe de extract tiroidian sunt uneori suficiente pentru declanşarea unor cicluri normale.

În insuficienţele suprarenale, tratamentul substitutiv poate permite o sarcină, iar în hiperandrogenia de origine suprarenală care poate determina anovulaţie, tratamentul cortizonic (5–10 mg pe zi) poate restabili ciclurile.

b. Tratamentul chirurgical. Tumorile ovariene benigne impun evacuarea sau extirparea chirurgicală. Tot de tratament chirurgical beneficiază patologia sechelară postinflamatorie (ovarieliza). În sindromul Stein-Leventhal, dacă tratamentul medical a eşuat, se recomandă rezecţia cuneiformă a ovarelor sau decorticarea ovariană.

În sfârşit, în boala Cushing care poate antrena o amenoree, tratamentul chirurgical (suprarenalectomia bilaterală) urmat de tratament substitutiv permite sarcina.

b. Tratamentul sterilităţii de cauză hipofizară. Hiperprolactinemiile fără adenom decelabil la explorările paraclinice beneficiază de tratament cu bromocriptină (parlodel), agonist de dopamină, care scade secreţia de prolactină, crescând secreţia celorlalţi tropi hipofizari.

Tratamentul începe cu doze mici de parlodel, 1 tb/zi, ajungând până la 30–40 mg/zi. Ca urmare a tratamentului dispare galactoreea, apar menstrele şi ciclurile ovulatorii, procentul de sarcini fiind ridicat: 82–85%. Bromocriptina poate să determine în mod special regresiunea adenoamelor secretante de prolactină (prolactinoamele) în 1–2 ani de tratament. Vindecarea nu este însă niciodată definitivă, recăderile pot surveni la câteva luni după oprirea tratamentului.

În sfârşit, o parte din adenoamele hipofizare necesită tratament radioscopic sau chirurgical după un bilanţ complet al hipofizei.

c. Tratamentul sterilităţii de cauză hipotalamică. Tratamentul amenoreilor hipotalamice se bazează pe psihoterapie, în amenoreile psihogene, şi pe supresia drogurilor în cauză, în amenoreea iatrogenă. Administrarea de LH-RH are un dublu scop, atât diagnostic, cât terapeutic, restabilind un ciclu hormonal normal sau cel puţin o secreţie estrogenică de tip preovulator.

Tratamentul sterilităţii de origine tubară

În sterilitatea de cauză tubară, modalitatea de tratament va fi aleasă în funcţie de diagnosticul complet al afecţiunii, după eliminarea factorilor cervicali, uterini sau ovarieni de sterilitate, pentru a nu supune femeia unor proceduri terapeutice ce s-au putut dovedi inutile sau incomplete.

a. *Tratamentul medicamentos* va fi rezervat patologiei tubare inflamatorii subacute şi cronice şi constă din repaus la pat pentru decongestionarea pelvisului, administrarea de vaccinuri (polidin), antibiotice, substanţe antiinflamatorii (fenilbutazonă, corticoizi). Tratamentul balnear va fi asociat în cazurile în care cauzele sterilităţii au fost rezolvate, dar femeia nu rămâne gravidă. Leziunile tuberculoase, atunci când sunt active, beneficiază de tratament specific timp de 18 luni. Când sunt stabilizate, prognosticul este rezervat, tratamentul medicamentos nereuşind să permeabilizeze trompa, iar cel chirurgical fiind inutil. De mare utilitate sunt perfuziile uterotubare (hidrotubaţiile) sau

Scanned with OKEN Scanner

instilaţiile uterotubare, indicate în simfizele pavilionare, în stenozele tubare cu procese aderenţiale peripavilionare, în obstrucţiile parţiale proximale, în faza proliferativă a ciclului. Acestea constau în administrarea de: antibiotice (penicilină, ampicilină, tetraciclină), pentru efectul lor antiinflamator; hidrocortizon (100 mg), pentru acţiunea sa antiflogistică; hialuronidază sau alfachemotripsină, pentru efectul lor litic tubar, în soluţie de ser fiziologic şi xilină 1% care are rol trofic, cu ajutorul aparatului Schultze pentru HSG prin canalul cervical în uter şi trompă.

Efectul scontat este de repermeabilizare şi recalibrare a trompelor, unii autori raportând 15% succese. Endometrioza tubară beneficiază, ca şi endometrioza ovariană, de tratament cu progestative de sinteză asociat sau nu cu tratament chirurgical.

b. *Tratamentul chirurgical.* Obstrucţiile tubare organizate care nu răspund la tratamente medicale repetate beneficiază de tratament chirurgical, singura metodă care permite suprimarea obstacolului tubar.

Chirurgia plastică a trompei a beneficiat de incontestabile progrese în ultimii 50 de ani.

Înainte de intervenţie, este indispensabil un bilanţ complet, pentru a evidenţia un factor de sterilitate asociat, care necesită un tratament postoperator. Niciodată nu se va interveni decât după sterilizarea leziunilor infecţioase prin antibioterapie prelungită, adaptată datelor de bacteriologie vaginală şi serologie. În caz de infecţie cu Chlamydii se va căuta să se obţină negativarea serodiagnosticului. Partenerul va fi de asemenea tratat, chiar în absenţa semnelor obiective.

Dacă chirurgia plastică a trompelor comportă şi contraindicaţii, trebuie considerate contraindicaţiile absolute, definitive:

– vârsta peste 38 de ani;
– originea tuberculoasă a obstrucţiei;
– asocierea altor cauze de sterilitate a cuplului;
– persistenţa unor sindroame inflamatorii pelviene (33). Intervenţiile propuse, de complexitate variată, au şanse de succes foarte diferite:
  – salpingolize;
  – salpingostomii (terminale, medio-ampulare, istmice);
  – implantaţii tubo-uterine;
  – implantaţii ovaro-uterine etc.

Discutând procedeele chirurgicale, salpingoliza dă cele mai bune rezultate (20–50% sarcini), trompa păstrându-şi toate posibilităţile fiziologice. După salpingostomii, se obţin 15–20% sarcini, în general procedeele mai simple fiind mai eficiente (375).

Tehnicile mai complicate, ca şi intervenţiile asociate, sunt departe de a da un procentaj de sarcini ridicat.

În ansamblu, rezultatele chirurgiei tubare sunt divers apreciate şi succesul ţine de natura leziunii şi tipul intervenţiei, variind în statistici între 8–40%. De notat că procentajul sarcinilor extrauterine după chirurgia tubară este ridicat: 20%. Calitatea îngrijirilor pre- şi, mai ales, postoperatorii (antibiotice, corticoterapie, insuflaţii) sunt susceptibile de a ameliora rezultatele actului chirurgical însuşi, histerosalpingografia de control practicându-se la 4–6 luni postoperator.

Microchirurgia tubară constituie un indiscutabil progres în tratamentul sterilităţii tubare, dar ea nu poate face întotdeauna miracole, în caz de leziuni multiple ale trompei şansele de reuşită fiind aproape nule.

Scanned with OKEN Scanner

Avantajele microchirurgiei constau în asigurarea reparării anatomice perfecte a trompei, respectarea fiziologiei tubare şi vizualizarea aspectului mucoasei şi franjurilor prin extinderea limitelor acuităţii vizuale, graţie instrumentelor optice din ce în ce mai perfecţionate.

Schematic, se pot distinge trei mari grupe de indicaţii:

1. indicaţii pentru care mica chirurgie a făcut deja proba valorii sale indiscutabile: anastomoza tubară, fie tubo-tubară (70% succese), fie tubo-uterină (53,8% succese);

2. indicaţii pentru care valoarea microchirurgiei nu a fost încă definitiv stabilită: implantarea tubo-uterină, salpingoliza, fimbrioplastia şi neosalpingostomia (24,6–29% succese);

3. indicaţii de viitor şi de chirurgie experimentală, în ceea ce priveşte grefele şi implantările de organe genitale interne, în special de trompe. Aceste cazuri se vor rezolva, probabil, o dată cu rezolvarea problemelor imunologice legate de grefele tubare (422).

Sterilitatea feminină de origine tubară beneficiază cel mai mult în prezent de tratamentul laparoscopic. Unul din cei mai importanţi paşi în chirurgia sterilităţii a fost făcut odată cu introducerea în anii '80 a asistenţei video a procedurilor laparoscopice. Până în această perioadă şi mulţi ani ulterior, s-a folosit chirurgia clasică, iar uneori intervenţiile trebuiau făcute sub microscop (microchirurgia tubară), dată fiind delicateţea extremă a trompelor, care trebuiau reconstruite. Începând cu anii '90 odată cu introducerea penselor bipolare de coagulare şi a laserului, chirurgia laparoscopică a înlocuit masiv chirurgia clasică şi microchirurgia în domeniul sterilităţii feminine. În prezent, aproape că nu mai există indicaţie pentru folosirea chirurgiei clasice, nu numai în sterilitate, dar şi în alte afecţiuni, ca în chisturile de ovar benigne, endometrioză, sindromul aderenţial pelvin etc.

Numeroase studii din literatura de specialitate demonstrează eficienţa net superioară a tratamentului chirurgical laparoscopic faţă de chirurgia clasică:

– ameliorarea sterilităţii, evidenţiată prin ratele mai mari de ovulaţie şi de obţinere spontană a sarcinii în grupul pacientelor tratate laparoscopic faţă de cele tratate prin metodele clasice;

– frecvenţa mai mică a sindromului aderenţial pelvin la pacientele tratate laparoscopic;

– recuperarea postoperatorie mai rapidă a pacientelor, fapt oglindit în durata medie de spitalizare, mult mai scurtă decât la pacientele tratate prin metodele chirurgicale clasice (180).

În sfârşit, introducerea tehnicilor de chirurgie robotică în tratamentul sterilităţii, a însemnat un real progres, principala procedură care necesită tehnologie robotică fiind reprezentată de repermeabilizarea tubară. Deşi durata intervenţiei este mai mare la pacientele la care s-a practicat repermeabilizarea tubară asistată robotic, timpul de recuperare şi durata necesară reluării activităţilor cotidiene sunt semnificativ mai scurte. Mai mult, succesul chirurgical a fost de 100%, iar în 50% din cazuri, intervenţia a fost urmată de sarcină. Nu în ultimul rând, analiza preliminară cost-eficienţă, deşi limitată, demonstrează costuri similare la pacientele la care s-a practicat repermeabilizarea tubară asistată robotic comparativ cu procedeele chirurgicale clasice (86).

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul sterilităţii de cauză uterină

În cazul anomaliilor de dezvoltare, patologia malformaţiilor uterine (uter bicorn, septat, utere comunicante) beneficiază de tratament chirurgical, fiind practicate diferite tipuri de histeroplastii (procedeul Bret dând bune rezultate). Indicaţia este dată de o sterilitate fără altă cauză aparentă decât malformaţia uterină, eşecul altor tratamente sau gradul de infertilitate (2–3 avorturi în antecedente).

Hipoplaziile uterine, greu de tratat, beneficiază de tratament cu estroprogestative de sinteză timp de mai multe luni, creându-se o pseudogestaţie hormonală.

Deviaţiile uterine (hiper- sau retrodeviaţiile uterine) vor fi tratate numai după eliminarea altor factori de sterilitate. Dacă retrodeviaţiile uterine izolate, fără atingere pelviană, nu se operează, retroversiile uterine fixate, dureroase, cu aderenţe pelviene sau endometrioza asociată au indicaţii de tratament chirurgical, care se va adresa leziunilor asociate. Intervenţia este însă adesea dificilă şi aleatorie (33).

Dintre leziunile organice, fibromul uterin necesită tratament chirurgical, care constă în miomectomii simple sau multiple, evitându-se, dacă este posibil, deschiderea cavităţii uterine (se pot efectua şi percelioscopic şi histeroscopic). Dacă este indicată o miometrectomie, se vor menaja inserţiile tubare şi se va sacrifica cât mai puţin ţesut endometrial (285).

Tratamentul adenomiozei este de regulă medical, cu estroprogestative, administrate câteva luni.

În cadrul anomaliilor de endometru, endometritele cu germeni banali, endometritele nespecifice, beneficiază de tratament antibiotic după prelevare bacteriologică şi antibiogramă. Endometritele tuberculoase şi sechelele acestora (sinechiile), rar izolate, au un prognostic sever, în pofida unui tratament antituberculos bine condus. În sfârşit, sinechiile uterine posttraumatice şi postinfecţioase se pot rezolva atât pe cale abdominală (histerometrie mediană sagitală), cât mai ales pe cale joasă, plasând un sterilet în cavitatea uterină, sau prin histeroscopie. Tratamentul va fi completat obligatoriu cu administrarea de estrogeni şi antibiotice.

Tratamentul sterilităţii de origine vulvovaginală şi cervicală

Sterilitatea de cauză vulvovaginală. În anomaliile congenitale (diafragme, septuri) este necesar tratamentul chirurgical, care constă în secţionarea septului vaginal sau plastii vaginale în diafragme. Patologia infecţioasă vulvovaginală se tratează în funcţie de rezultatele examenului citobacteriologic al secreţiei vaginale. Nu se vor neglija nici normalizarea pH-ului vaginal şi ameliorarea troficităţii mucoasei prin alcalinizare, vitamina K, estrogeni.

Sterilitatea de cauză cervicală. În infecţiile cervicale şi displazii, cauzele cele mai frecvente, se va asana focarul infecţios prin tratament local şi general.

Colposcopia, biopsia de col, electrocoagularea pot rezolva nu numai afecţiunea locală, ci şi sterilitatea. În displaziile agravate sau recidivate este indicată conizaţia, iar în rupturile de col, trahelorafia.

Stenozele de col şi sinechiile parţiale ale canalului cervical sunt tratate prin dilataţie mecanică (Hegare) prin introducerea unei laminarii timp de 12–24 de ore.

În patologia glerei, în glerele insuficiente se recomandă tratament hormonal (estrogeni). Dacă acesta nu este eficient, se indică însămânţarea artificială de la soţ, care este recomandată şi în cazul unei incompatibilităţi gleră/spermă şi în stenozele cervicale rebele la tratament (285).

Scanned with OKEN Scanner

2. Sterilitatea masculină

Sterilitatea masculină reprezintă imposibilitatea procreării de către bărbat. Mult timp necunoscută sau neglijată, frecvenţa sa este importantă, 30–40% din sterilităţile conjugale.

În peste 80% din cazurile de sterilitate masculină, un protocol de explorare serios va permite evidenţierea unui factor etiologic precis, iar un tratament specific adaptat poate avea şanse rezonabile de succes. Încă de la prima consultaţie, investigaţiile vor fi orientate spre unul sau altul din parteneri prin interogatoriu, urmat de examenul clinic şi testul postcoital.

Diagnosticul de sterilitate masculină este, de regulă, evocat în faţa unui test postcoital Hühner de proastă calitate. Spermograma va confirma responsabilitatea masculină, dacă testul postcoital este negativ.

Aşadar, responsabilitatea masculină este uşor de recunoscut cu ajutorul unor examene simple, ca testul postcoital şi spermograma.

Anamneza va căuta să obţină date privind:

– un defect de migrare a unuia sau ambelor testicule;
– o intervenţie pe canalul inghinal;
– o pubertate anormală;
– un traumatism în antecedente;
– antecedentele de infecţie genitală şi/sau urinară, în special gonococică;
– antecedente de infecţie genitală şi/sau urinară, în special cu virus urlian sau bacili Koch. Nu se va uita precizarea comportamentului sexual (impotenţa, ejacularea precoce, disocierea dintre ejaculare şi erecţie, frecvenţa raporturilor sexuale etc.) ca şi modul de viaţă, eventualele intoxicaţii (tabac, alcool).

Examenul genital va explora:

– penisul (un penis infantil traducând un deficit de impregnare androgenică) şi meatul uretral (un eventual hipospadias);
– testiculele (dimensiuni, consistenţă moale sau fermă, sensibilitate);
– epididimul, palpat pe tot traiectul, în vederea descoperirii unui eventual nodul;
– scrotul, canalele deferente, pentru evidenţierea unui varicocel sau a unui hidrocel;
– tactul rectal va aprecia starea prostatei sau veziculelor seminale (care pot fi absente sau pot fi modificate de un proces infecţios).

Examenul general pe aparate va fi complet, apreciindu-se morfologia generală (obezitate, talie, pilozitate), sânii (o eventuală ginecomastie), starea morfopsihică (eventuale tulburări psihice, surmenaj). Examenul pe aparate va fi efectuat cu minuţiozitate, unele afecţiuni putând fi responsabile de infertilitate: hipertensiune arterială, maladii vasculare, maladii respiratorii cronice, etilismul, atingerea tiroidiană în diabet. La fel, unele medicamente (tranchilizante, somnifere, spironolactone) pot altera fertilitatea sau secreţia de testosteron.

Examene complementare. Examenul spermei (spermograma) se va efectua în laboratoare specializate, după o abstinenţă de 2–4 zile. Sperma prelevată prin masturbare va fi examinată imediat după lichefierea sa, care survine la 5–10 minute după emisiune (persistenţa viscozităţii orientează asupra unei tulburări imunologice).

1. *Spermograma* permite să se aprecieze:

– volumul, care este în general cuprins între 2–5 ml;

Scanned with OKEN Scanner

– numărul spermatozoizilor care variază între 60–120 milioane pe mililitru. Se vorbeşte de azoospermie în absenţa completă a spermatozoizilor şi de oligospermie când numărul spermatozoizilor este inferior, până la 20 de milioane pe mililitru;

– mobilitatea spermatozoizilor, care este normală dacă 60–80% din spermatozoizi sunt mobili după 4 ore şi 40% după 8 ore. Se vorbeşte de astenospermie când peste 25% din spermatozoizi se constată că sunt morţi încă de la început;

– morfologia, care este foarte interesantă. Formele anormale (micro- sau macrospermatozoizi, elemente cu cap dublu sau coadă dublă etc.) nu trebuie să depăşească 20%. Se vorbeşte de teratospermie când se constată peste 25% spermatozoizi de morfologie anormală. Formele efilate (*„tapering forms"*) evocă un varicocel. Microscopia electronică poate descoperi anomalii de structură, în particular ale capului postacrozomic, antrenând un defect de legătură cu ovocitul sau a cozii, antrenând un defect de mobilitate (212).

La fel, elementele imature nu trebuie să depăşească 5%, iar numărul celulelor rotunde trebuie să fie de 0,5–5%.

Trebuie de asemenea cercetate:

– eventualele elemente de aglutinare;

– prezenţa leucocitelor mai mult sau mai puţin alterate.

Existenţa elementelor de aglutinare a cozii sau a capului spermatozoizilor orientează asupra unor tulburări imunologice, necesitând laboratoare specializate.

2. *Spermocultura* va fi efectuată dacă sunt prezente mai mult de 103 leucocite alterate pe centimetru cub, ceea ce evocă o *piospermie*.

3. Dacă tabloul clinic şi biologic orientează spre o cauză infecţioasă, se vor efectua şi examene bacteriologice uretrale sistematice pentru decelarea unei micoplasme sau a unei *Chlamydii*, actualmente incriminate în etiologia unei sterilităţi excretorii infecţioase, dificil de efectuat însă. Din acest considerent, mai indicat este *serodiagnosticul* pentru decelarea acestor germeni.

4. *Biochimia spermei* poate fi de asemenea utilă. Se dozează:

– *fructoza* şi *magneziul*, a căror scădere semnifică o veziculită. Absenţa fructozei este un argument în favoarea unei agenezii a veziculelor seminale, fără soluţie terapeutică. Valorile normale ale fructozei sunt în medie de 280 mg/l;

– *fosfataza acidă* şi *zincul*, care scad în prostatită, ca şi concentraţia acidului citric, care de asemenea reflectă activitatea prostatei. Valorile normale ale acidului citric sunt în medie de 480 mg/l;

– *carnitina* sintetizată de epididim şi în parte de veziculele seminale. O concentraţie normală la un subiect azoospermic este în favoarea integrităţii căilor excretoare ale spermei. Absenţa carnitinei pledează pentru sechelele unei epididimite.

În concluzie, examenul spermei constituie, în practică, punctul de plecare pentru explorarea etiologică a unei sterilităţi masculine.

Fiecare tip de spermă va orienta practicianul spre diferite etiologii şi va recomanda şi examenele complementare specializate, indispensabile.

De la început, trebuie subliniat că în caz de spermogramă normală şi test postcoital constant negativ, examenele vor fi orientate spre cercetarea unor factori vaginali şi cervicali ai femeii.

Orice spermogramă patologică pentru care nici o etiologie nu poate fi dovedită, necesită repetarea trei luni mai târziu, pentru a confirma atingerea constantă a spermei.

Scanned with OKEN Scanner

În fine, chiar în caz de azoospermie, nu trebuie afirmat că un subiect prezintă o sterilitate absolută sau definitivă, deoarece, pe lângă incertitudinile de ordin medical, o sarcină este totdeauna posibilă, responsabil în aceste cazuri nefiind întotdeauna soțul (19).

5. *Dozările hormonale* explorează funcția axului hipotalamo-hipofizar și a testiculului. Se vor doza:

– gonadotropinele urinare totale (GUT);
– FSH și LH plasmatic;
– 17-cetosteroizi;
– testosteronul plasmatic și estrogenii;
– prolactina, în caz de tulburări sexuale asociate (impotență, scăderea libidoului, ginecomastie, galactoree). Esențiale sunt dozarea FSH, LH și a testosteronului, fiind posibile trei situații:

– *FSH și LH sunt ridicate:* există leziuni testiculare ireversibile, nu se poate spera la nici un tratament medicamentos;
– *FSH, LH și testosteronul sunt scăzute:* există un hipogonadism hipogonadotrop, prin defect de stimulare hipofizară, vindecabil;
– *FSH, LH și testosteronul sunt normale:* nu este necesar nici un tratament (212).

Proba de stimulare (frenare) testiculară – identică cu proba Jayle pentru ovar – evaluează posibilitățile de răspuns testicular la stimularea hipofizară. Proba de stimulare testiculară prin gonadotropine corionice asociată cu frenarea suprarenalelor prin dexametazonă, arată, la individul normal:

– o creștere a androsteronului, etiocholanolonului și testosteronului în plasma sangvină;
– creșterea estrogenilor, a căror concentrație se dublează;

Dacă hipogonadismul este primar, testiculul nu răspunde la stimulare. Dacă există un hipogonadism hipogonadotrop, testiculul răspunde teoretic la stimulare (33).

Probele hormonale dinamice, testul cu LH-RH nu au interes decât în două situații:

– în fața unei insuficiențe gonadotrope, permițând în principiu situarea nivelului alterării (hipotalamic sau hipofizar);
– un răspuns exploziv al FSH semnalează un deficit al celulelor Sertoli de prognostic rezervat (56).

6. *Biopsia testiculară* este rar utilizată astăzi, exceptând cazurile în care este indispensabilă pentru evaluarea răsunetului asupra spermatogenezei a unei sterilități excretorii și înainte de a autoriza o intervenție restauratorie.

Ea permite examinarea:

– tubilor seminiferi care conțin celulele lui Sertoli și celulele germinale;
– țesutului conjunctiv intertubular;
– celulelor Leydig.

7. *Radiografia șeii turcești* este indispensabilă dacă există o hiperprolactinemie sau în fața unei insuficiențe gonadotrope.

8. *Termografia și/sau examenul Doppler* al bursei permit afirmarea diagnosticului unui varicocel.

Scanned with OKEN Scanner

9. În unele cazuri se mai pot cerceta:

– o anomalie cromozomică, cu ajutorul cariotipului, dar interesul este pur iconografic, permiţând doar etichetarea precisă a unui tablou clinic şi biologic de insuficienţă gonadică primitivă severă;

– o etiologie imunologică, dacă sperma prezintă autoaglutinare după omogenizare.

10. *Cercetarea unor cauze metabolice* sau *endocrine:*

– cercetarea unui diabet prin dozarea glicemiei, nu numai *à jeun* ci şi prin hiperglicemie provocată;

– cercetarea unei atingeri tiroidiene prin dozarea tiroxinemiei libere şi a iodotironinei (hipertiroidie) şi/sau a TSH (insuficienţa tiroidiană).

Etiologia sterilităţii masculine

1. Oligoastenospermia este cea mai frecventă, ocupând un loc fundamental în sterilitatea cuplului – o uşoară hipofertilitate masculină este suficientă pentru a induce o sterilitate, dacă este asociată cu o uşoară hipofertilitate feminină. Limita precisă a oligoastenospermiei este dificil de definit. În practică se admite că oligoastenospermia începe la sub 20 de milioane spermatozoizi pe ml şi astenospermia, la sub 60% mobilitate imediată. Asocierea lor este extrem de frecventă, dar prognosticul depinde mai mult de mobilitate decât de numărul spermatozoizilor.

Etiologia oligoastenospermiei recunoaşte schematic următoarele cauze:

a. *Criptorhidia* este cauza cea mai frecvent întâlnită. Testiculele sunt normale sau diminuate de volum uni- sau bilateral, diagnosticul fiind adesea dificil – anamneza fiind importantă (antecedente de criptorhidie, chiar vindecată prin tratament). Dozările hormonale sunt normale, oligoastenospermia fiind adesea severă. Prognosticul depinde de biopsia testiculelor, care evidenţiază unii tubi normali contrastând cu alţii cu hialinizare perturbată, proces care poate antrena o dispariţie mai mult sau mai puţin completă a liniei spermatice.

b. *Varicocelul*. În varicocel, alterările spermogramei sunt caracteristice, formând ceea ce Mac Leod a numit *„stres pattern"*: o proporţie importantă de forme imature, prezenţa de spermatozoizi lanceolaţi, cu capul efilat *(„tapering forms")*. Asteno-spermia predomină asupra oligospermiei, care este moderată. Biopsia testiculului arată o hipoplazie a epiteliului germinal, cu celule imature de ambele părţi.

c. *Infecţiile cronice* pot crea o stază, alterând spermatozoizii, lezând mucoasa epididimară şi împiedicând maturarea spermatozoizilor. Spermograma relevă prezenţa de numeroase polinucleare şi impune o spermocultură cu antibiogramă. Infecţia latentă, în special prin prostatită cronică silenţioasă, explică un mare număr de autoimunizări.

d. *Autoimunizările* reprezintă 3% din cauzele de sterilitate masculină. Se suspectează în prezenţa aglutinării spontane a spermatozoizilor în spermogramă. Diagnosticul este confirmat prin pozitivitatea testelor imunologice specifice (prostatită cronică) sau un antecedent de traumatism accidental sau chirurgical, care permite pasajul spermatozoizilor spre ţesutul interstiţial.

e. *Cauzele hormonale* sunt puţin frecvente. O oligoastenospermie poate fi constatată într-o insuficienţă leydigiană şi carenţe în LH. Ea poate fi pusă în evidenţă prin testul de stimulare a testiculului prin HCG sub dexametazonă.

Scanned with OKEN Scanner

f. *Cauzele genetice* incriminate de dată relativ recentă în oligospermiile severe, unde se constată anomalii complete sau un mozaic al cariotipului. De aceea, în bilanţul unei sterilităţi de origine masculină, investigaţiile genetice trebuie efectuate sistematic, dacă etiologia nu este evidentă.

g. *Cauzele nervoase*. O etiologie psihogenă izolată este rareori în cauză. Dimpotrivă, acumularea de oboseală, frică, responsabilitate, tensiune nervoasă pot agrava hipofertilitatea unui subiect deja sensibil. Dovada a fost făcută de experienţele umane practicate pe deportaţi şi prizonieri, în al doilea război mondial.

h. *Cauzele metabolice şi nutriţionale* nu pot fi neglijate:
- diabet, obezitate, hiperlipidemie, ciroză, hemocromatoză;
- abuzul de alcool, tutun, medicamente, neurotrope;
- marile carenţe alimentare.

i. *Oligoastenospermiile de cauză necunoscută*: un procent de 20% din oligoastenospermii nu au o cauză cunoscută, în ciuda investigaţiilor aprofundate de specialitate.

2. Teratospermiile şi necrospermiile. Dacă o parte din teratospermii sunt asociate unui varicocel, în majoritatea cazurilor etiologia rămâne necunoscută.

3. Azoospermia, mai rar întâlnită decât oligoastenospermiile, se caracterizează prin absenţa spermatozoizilor la două examene repetate în aceleaşi condiţii.

Azoospermiile sunt legate:
- fie de obstrucţia căilor excretoare;
- fie de o atingere testiculară secretorie (fig. 77).

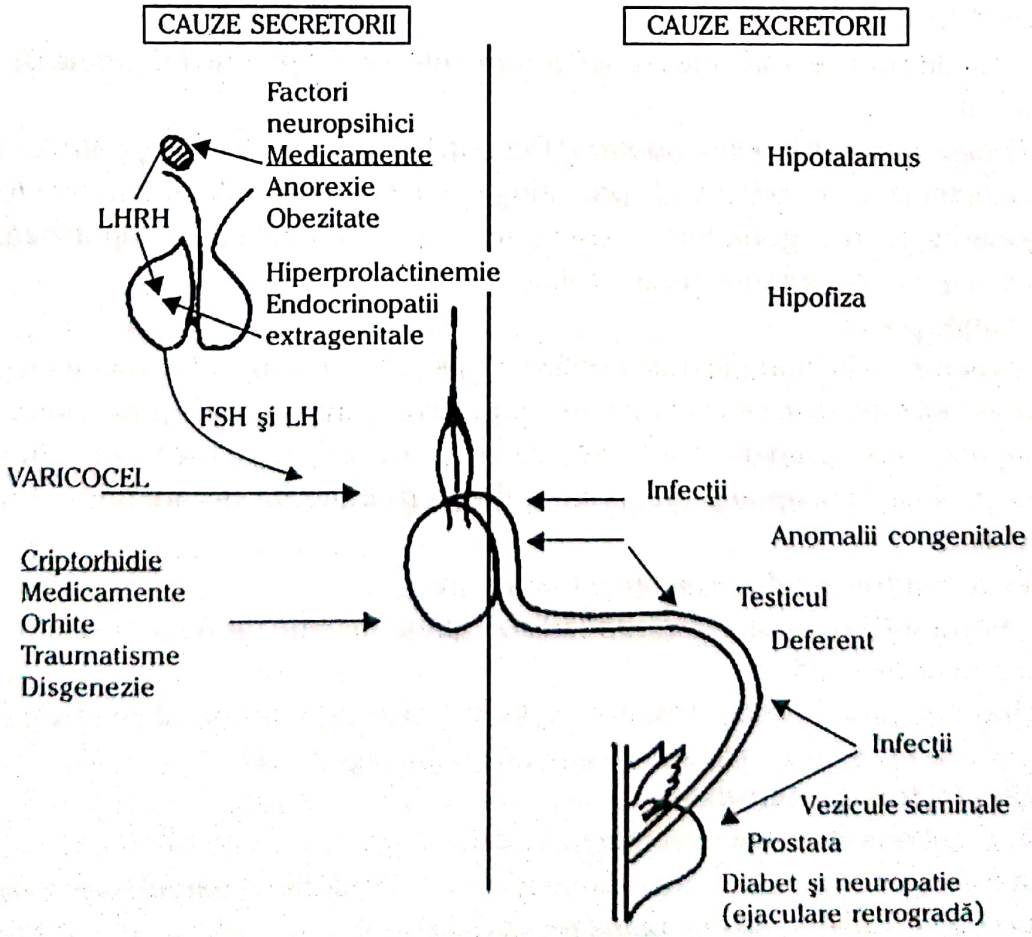


Fig. 77. Cauzele sterilităţii masculine (după D. Buchsenschutz).

Scanned with OKEN Scanner

a. Azoospermia excretorie este evocată în faţa unui testicul normal, uneori a unui epididim turgescent, şi a dozărilor hormonale normale. Ea este dată de:

– cauze traumatice şi operatorii, în particular de cura unei hernii inghinale;

– de cauze infecţioase: infecţia gonococică sau cu germeni banali, mai rar tuberculoasă în zilele noastre.

În ultimul timp se acordă o atenţie deosebită infecţiilor cu *Chlamydia*, mult mai frecvente decât gonococia sau tuberculoza, care pot să nu aibă o manifestare clinică, putând atinge prostata (abces) şi epididimul:

– malformaţii congenitale: agenezie de corp epididimar sau de canale deferente;

– distrofie: microchiste sau mari chiste de epididim (108).

b. Azoospermia secretorie poate fi de origine joasă (testiculară) sau înaltă (hipotalamo-hipofizară).

Altfel spus, azoospermia secretorie se împarte în două mari clase etiologice: hipogonadismul primar de origine joasă testiculară şi hipogonadismul hipogonadotrop de origine înaltă, hipotalamo-hipofizară.

• *Hipogonadismul primar.* În aceste cazuri, gonadotropinele urinare sunt crescute, FSH plasmatic este crescut, testosteronul este în mod obişnuit normal.

Leziunile pot fi:

– *primitive* – examenul relevă o anomalie testiculară, anorhidie congenitală (absenţa testiculelor), testicule disgenetice rudimentare, adesea sindrom Klinefelter (cariotip XX);

– leziunile sunt cel mai adesea *secundare* unei orhite urliene bilaterale sau unei criptorhidii.

• *Hipogonadismul hipogonadotrop* (Decourt) este denumit astfel pentru că există şi o insuficienţă secretorie de LH prin atingerea hipotalamusului şi/sau hipofizei. În hipogonadismul hipogonadotrop, este interesată axa hipotalamo-hipofizară, fiind scăzute şi gonadotropinele urinare totale.

Leziunile pot fi:

– primitive, ca în infantilismul hipofizar pur sau sindromul adipozogenital, infantilo-nanismul hipofizar, sau cel mai frecvent, insuficienţa genitală gravă, idiopatică;

– secundare, care apar la adult, cel mai frecvent asociate cu un deficit al funcţiilor tiroidiene şi corticosuprarenale, putând fi determinate de un adenom cromofobo-hipofizar.

Merită menţionate două aspecte foarte rare:

– sindromul Rosewater: hipogonadism, ginecomastie, gonadotropine urinare scăzute, estrogeni ridicaţi;

– sindromul Del Costillo, Trobucco şi De la Balze sau sindromul celulelor Sertoli izolate, recunoscut prin biopsie: absenţa epiteliului germinal.

4. Alţi factori de sterilitate:

– excesul de volum ejaculat (peste 5 ml);

– tulburări ale coitului, care reprezintă 5% din cazurile de sterilitate: ejaculare precoce, anejaculaţia sau ejaculaţia retrogradă.

5. În sfârşit, aproximativ 30% din sterilităţile masculine rămân total inexplicate.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul sterilității masculine

Tratamentul sterilității masculine nu va fi întreprins decât după un bilanț clinic și paraclinic complet, cuplul fiind informat cu francheţe asupra posibilităţilor terapeutice şi şanselor de succes. De la început trebuie să fie subliniat că, dacă în unele situaţii şansele de succes nu sunt încurajatoare, un mare număr de cauze se pot trata cu bune rezultate. În afară de endocrinopatiile extragenitale, există şi unele cauze medicamentoase. Acestea sunt:

– infertilităţile infecţioase neobstructive;
– cauzele secretorii de origine hipotalamo-hipofizară;
– varicocelul.

Antibioterapia constituie tratamentul de elecţie al atingerilor infecţioase fără obstrucţie. Tratamentul va trebui prelungit, la nevoie repetat în funcţie de rezultatele clinice, bacteriologice şi serologice. *Chlamydiile* şi *Mycoplasmele* beneficiază de tratament cu tetraciclină, în special cu doxiciclină (200 mg/zi) timp de minimum 21 de zile, dar răspunsul la acest tratament nu se poate aprecia decât la 2–3 luni după tratament.

Tratamentul hormonal. Gonadotropinele sunt indispensabile pentru tratamentul azoospermiilor secundare unei insuficienţe hipotalamo-hipofizare fără hiperprolactinemie, deci în hipogonadismul hipogonadotrop. Tratamentul constă în administrarea de 75 UI HMG pe zi sau la 2 zile, asociind 5 000 UI HCG o dată pe săptămână sau 2 000 UI de 3 ori pe săptămână. Tratamentul va fi urmat cel puţin 3 luni până la apariţia de spermatozoizi în spermogramă.

– LH-RH se administrează prin micropompe în caz de deficit hipotalamo-hipofizar, rezultatele fiind încurajatoare;

– bromocriptina în doze de 2–4 comprimate/zi este indicată în tratamentul hiperprolactinemiei fără adenom sau eventual un adenom hipofizar.

Androgenoterapia a fost testată în cazuri de oligoastenospermie, dar rezultatele sunt slabe.

Tratamentul chirurgical. Tratamentul chirurgical al varicocelului vindecă sterilitatea în aproximativ 30% din cazuri. El constă în ligatura pe cale inghinală a venei spermatice (cel mai frecvent stângă).

Repararea căilor spermatice lezate sau obstruate permite rezultate bune, dacă obstrucţia îşi are sediul pe capul epididimului sau pe porţiunea iniţială a deferentului (prin anastomoza epididimo-deferenţială).

Intervenţia pe un testicul criptorhidic adult este o necesitate absolută, nu numai în speranţa unei ameliorări a spermatogenezei, dar şi pentru profilaxia survenirii unei tumori maligne, al cărei risc este major.

Chirurgia hipofizară va fi practicată dacă există o tumoră hipofizară, cu riscul unei hipertensiuni intracraniene, a unei compresiuni chiasmatice (56).

În sfârşit, în unele oligoastenospermii, se pot recomanda aşa-zisele mici mijloace terapeutice, cu efect mai mult psihogen, decât real, dar care uneori permit ameliorări:

– igiena alimentară;
– oprirea fumatului şi a consumului de alcool, evitarea surmenajului;
– vitaminoterapie.

Scanned with OKEN Scanner

În concluzie, bilanţul unei sterilităţi şi tratamentul acesteia sunt de lungă durată. În caz de sterilitate definitivă, cuplul va fi informat imediat, expunându-i-se posibilitatea unei adopţiuni sau a unei însămânţări artificiale.

Însămânţarea artificială cu spermă de la soţ este indicată:

a. în cazuri de tulburări de ejaculare:

- ejaculare retrogradă, spermatozoizii putând fi extraşi din urină în prealabil alcalinizată;
- ejaculare precoce, de cele mai multe ori de origine psihogenă, ceea ce impune cercetarea şi tratarea cauzelor înainte de a autoriza însămânţarea.

b. în oligospermii, unde se va recolta prima fracţiune de ejaculare, mai bogată în spermatozoizi, din care se va practica însămânţarea.

Însămânţarea artificială cu spermă de donator este indicată în sterilitatea masculină definitivă sau după eşecul diverselor tratamente încercate. Sperma de donator poate fi congelată în azot lichid, conservându-şi calităţile după decongelare.

Problemele legale şi psihologice pe care le pune această intervenţie sunt importante; de aceea, este absolut necesar un dosar medical complet, explicând cuplului toate deficienţele actuale şi de viitor legate de acest act. Notăm şi tehnica de injectare intracitoplasmatică a spermatozoizilor, achiziţie recentă.

Fecundaţia *in vitro* (FIV). De la naşterea primului „copil în eprubetă", în anul 1978, lucru reuşit de către Edwards şi Steptoe, FIV a cunoscut un interes considerabil.

FIV constă din obţinerea unuia sau mai multor ovocite mature prin celioscopie sau prin puncţie transabdominală sub control ecografic, urmată de fecundarea în laborator cu sperma soţilor. Oul sau ouăle obţinute sunt plasate în uter în a doua parte a ciclului, după cel puţin două zile de cultură.

FIV permite scurtcircuitarea unui obstacol tubar, de unde indicaţia majoră a acesteia: sterilitatea prin obstrucţie tubară. FIV este indicat şi în cazuri de imunizare antispermatozoizi la femeie, obţinându-se rezultate bune. În schimb, în oligoastenospermii, rezultatele nu sunt bune, ca şi în sterilităţile fără cauză decelabilă, în care se intrică factori multipli, în special psihogeni, tehnica FIV putând agrava sterilitatea. Rezultatele obţinute de echipe antrenate nu depăşesc 20% sarcini, deoarece dificultăţile tehnice întâlnite sunt numeroase.

Entuziasmul suscitat iniţial trebuie deci temperat. FIV reprezintă, fără îndoială, un real progres, dar nu trebuie pierdut din vedere faptul că tratamentul unei infertilităţi rămâne o problemă a cuplului, iar tratamentul nu are şanse de reuşită decât dacă este adaptat cauzelor, urmare a unei anchete etiologice minuţioase.

Această observaţie este valabilă şi pentru alte două metode: GIFT *(gamete intrafallopian transfer)* şi ZIFT *(zygote intrafallopian transfer).*

GIFT constă în plasarea în trompe, în cursul unei celioscopii, a ovocitelor culese în perioada preovulatorie, împreună cu spermatozoizii, cifra succeselor atingând 30% din tentative. Inconvenientul acestei metode constă în faptul că în caz de eşec ignoră dacă fecundaţia a avut loc sau nu. Unii autori au imaginat însămânţarea intraperitoneală prin puncţia Douglasului în momentul ovulaţiei, rata succeselor atingând doar 10% pe ciclu.

ZIFT constă în introducerea după fecundaţia *in vitro* a zigoţilor în trompă, în cursul unei celioscopii. De notat că această tehnică este utilă în caz de sterilitate imunologică (212).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

IV. Procrearea Medical Asistată (PMA)

Federaţia Internaţională a Societăţilor de Fertilitate (IFFS) are, printre alte obiective, şi „contribuţia la standardizarea terminologiei şi a evaluării mijloacelor diagnostice şi terapeutice în domeniul procreării umane".

Tehnicile de procreare asistată medical (PMA) au ridicat probleme noi, care au fost abordate de o manieră foarte diferită, în funcţie de ţară, de cultură, de religie sau de politică sanitară.

Numeroase ţări au stabilit legi sau reglementări, iar alte state sunt pe punctul de a rezolva acest aspect (31).

1. Inducerea ovulaţiei

Indicaţia majoră a stimulării ovariene este anovulaţia. Deoarece nu toate cazurile răspund la stimularea ovariană, pentru a face o economie de timp şi bani, este necesară o clasificare a disfuncţiilor ovariene.

După OMS, disfuncţiile ovariene se împart în trei mari grupe:

1. grupul I: inactivitate hipotalamohipofizară, care include: pacientele cu amenoree hipotalamică, amenoree de stress, anorexie nervoasă, sindrom Kallmann şi deficienţă izolată gonadotropică. Aceste paciente au hipogonadism hipogonadotrop cu niveluri scăzute de FSH şi estrogeni, prolactina normală şi absenţa sângerării după administrarea unui progestativ;

2. grupul II: disfuncţie hipotalamo-hipofizară, care include femeile normogonadotrope, normoestrogenice, anovulatorii şi oligomenoreice. În această grupă intră femeile cu sindromul ovarelor polichistice;

3. grupul III: inactivitate ovariană, care include pacientele hipergonadotrope, hipogonadale şi cu nivel scăzut de estrogeni. În această grupă intră pacientele cu lipsă de activitate ovariană şi rezistenţă ovariană (383).

Cazurile de hipogonadism hipogonadotrop nu răspund la nici o inducţie de ovulaţie, inducerea ovulaţiei la aceste paciente fiind o pierdere de timp şi bani, în acelaşi timp. Este cazul pacientelor cu amenoree care nu sângerează după administrarea de medroxiprogesteron acetat (10 mg/zi, timp de 5 zile). La aceste paciente, pentru a evalua integritatea ovariană se va practica biopsia ovariană. Pacientele care răspund la stimularea ovariană cu clomifen citrat, prima etapă a stimulării, fac dovada activităţii hipofizo-ovariene prin prezenţa estrogenilor (menstruaţii spontane sau induse). Aceste cazuri sunt femei cu anovulaţie, dar cu secreţie de estrogeni şi gonadotropine, însă fără ciclu, sau cele cu faza luteală inadecvată.

Pacientele cu deficit în secreţia de gonadotropine sunt hipoestrogenice. Aceste cazuri nu vor răspunde la scăderea şi mai mult a semnalului estrogenic, deci nu vor răspunde la inducerea ovulaţiei prin clomifen citrat (CC). Clinic, însă, orice pacientă cu infertilitate secundară şi anovulaţie este candidată la inducerea ovulaţiei cu CC, exceptând cazurile cu galactoree şi hiperprolactinemie.

În afară de anovulaţie, mai beneficiază de inducerea ovulaţiei prin CC pacientele care ovulează sporadic, sau femeile cu infertilitate de cauză neexplicată peste trei ani, dar care ovulează spontan, dând un procent ridicat de sarcini.

De la început trebuie subliniat faptul că selectarea pacientelor are o mare importanţă pentru succesul inducerii ovulaţiei.

Pentru aceasta, se va proceda la o anamneză minuţioasă şi un examen fizic atent, precum şi la investigaţii de laborator.

Dacă ciclurile sunt neregulate, se va nota temperatura bazală şi se va practica o biopsie endometrială. Se va evalua sperma, prezenţa galactoreei, se va doza prolactina, o valoare ridicată a acesteia impunând tratament cu bromocriptină (383).

Alternative terapeutice

Clomifen citrat (CC), primul medicament utilizat pentru inducerea ovulaţiei, a fost sintetizat în anul 1956 şi introdus în clinică în anul 1960. Este un nonsteroid sintetic, derivat al dietilstilbestrolului. Din punct de vedere chimic, clomifenul citrat (CC) este o mixtură a 2 izomeri stereochimici, descrişi iniţial ca izomeri cis şi trans, denumiţi astăzi zuclomifen şi enclomifen citrat.

Denumirea comercială este de clomid şi se prezintă sub formă de tablete a 50 mg, care conţin 38% forma activă de zuclomifen (383).

CC posedă atât proprietăţi estrogenice agoniste, cât şi antagoniste, şi îşi exercită acţiunile sale la nivel celular, prin interacţiunea cu receptorii estrogenici, pe care îi poate ocupa pentru lungi perioade de timp. Axa hipotalamo-hipofizară expusă la CC nu mai răspunde la estrogenul endogen din circulaţie. Deoarece capacitatea receptorilor este redusă şi semnalul estrogenic fals scăzut, *feed-back*-ul negativ este diminuat, în timp ce mecanismul pentru secreţia de GnRH este activat. Dacă CC este administrat la femeile cu cicluri normale, creşte frecvenţa impulsurilor de FSH şi LH, dar nu şi amplitudinea, sugerând o creştere a pulsaţiilor de GnRH.

Femeile cu anovulaţie răspund însă diferit, CC stimulând amplitudinea pulsaţiilor gonadotropinelor.

Acest lucru s-ar explica prin faptul că la femeile cu anovulaţie şi sindromul ovarelor polichistice, pulsaţiile GnRH operează deja la frecvenţa maximală (383).

Primul loc de acţiune a CC este deci la nivel hipotalamic. În timpul administrării CC, cresc atât nivelurile de FSH, cât şi de LH.

Ovulaţia după CC este consecinţa efectului hormonilor şi a modificărilor morfologice produse prin creşterea foliculilor.

In vivo, CC exercită un efect estrogenic pe hipofiză şi stimulează direct eliberarea de gonadotropine.

CC are însă câteva efecte asupra capacităţii de secreţie steroidiană a celulelor granuloasei:

Scanned with OKEN Scanner

– induce o inhibiţie asupra producţiei de progesteron, inhibiţie dependentă de doză, datorită proprietăţilor sale estrogenic antagoniste;

– această inhibiţie nu este asociată cu alterarea activităţii 3β-hidroxisteroid dehidrogenazei sau alterarea catabolismului progesteronului;

– acţiunea CC asupra celulelor granuloasei se exercită însă înaintea formării pregnenolonei.

Toate aceste efecte explică, cel puţin parţial, deficienţa luteală observată la femeile tratate cu CC, oferind astfel, raţionamentul folosirii HCG în timpul inducţiei ovulaţiei cu CC (422).

După Speroff, folosirea HCG este indicată atunci când pacienta nu are ovulaţie la doza maximă de CC, sau când este demonstrată scurtarea fazei luteale. Raţiunea folosirii HCG ar fi faptul că îmbunătăţeşte vârful de LH de la mijlocul ciclului. HCG provine din urina femeii gravide şi placentă, având acţiune similară cu LH-ul. Dat fiind că declanşează maturarea finală a ovocitului, se administrează când pacienta este pregătită conform monitorizării ecografice şi a estradiolului. HCG se prezintă sub formă de pudră de 10 000 UI cu 1 ml diluant.

CC acţionează asupra vaginului, colului şi uterului, ca un antiestrogen. Efectul CC pe mucusul cervical şi endometru poate determina afectarea implantării transportului de spermă şi dezvoltarea timpurie a embrionului. Aceasta explică şi rata scăzută a sarcinilor după inducerea ovulatiei prin CC.

Într-adevăr, deşi rata succesului după inducerea ovulaţiei cu CC este între 57–91%, rata sarcinilor este doar de 27%–40% – din care 25% avortează (168).

Această rată scăzută a sarcinilor după tratamentul cu CC se explică atât prin calitatea deficitară a mucusului cervical (datorită efectului antiestrogenic al acestui medicament), cât oi prin efectele adverse asupra endometrului şi implantării.

Aceşti factori au condus la folosirea HMG *(Human Menopausal Gonadotropin)* pentru inducţia şi stimularea ovariană.

Într-adevăr, HMG induce ovulaţia fără a produce efecte adverse asupra mucusului cervical oi, mai mult, poate creşte producţia de mucus (422).

HMG este un preparat purificat de gonadotropine extrase din urina femeii la menopauză şi se prezintă sub formă de fiole a 75 unităţi de FSH şi 75 unităţi de LH sau 150 UI. Se administrează intramuscular, 150 UI zilnic. La femeile cu sindrom de ovar polichistic (PCOS) se administrează doze mai mari de HMG, rata sarcinii fiind de 40%, dar are însă dezavantajul că este mai scump şi riscul apariţiei unei sarcini multiple este mai mare.

Alt dezavantaj este faptul că HMG este contaminat proteic, administrarea de gonadotropine exogene poate interfera cu acţiunea gonadotropinelor endogene, de unde riscul luteinizării şi rupturii foliculare premature. Aceste efecte se datorează în special acţiunii LH. Iată de ce noile gonadotropine purificate în FSH, care au o acţiune LH mai mică, precum şi produsele recent introduse în practica medicală, ca FSH recombinat, obţinut prin inginerie genetică (Puregon – Schering – Plough sau Metrodin – Serono), au eliminat aceste dezavantaje (31). De notat că doze zilnice scăzute de FSH pot induce ovulaţia şi sarcina la femeile cu SOP.

Recent, în tratamentul infertilităţii de origine ovariană, au intrat în uz două noi produse farmaceutice: BRAVELLE şi MENOPUR. Bravelle (Ferring) conţine un preparat înalt purificat de FSH, extras din urina femeilor în postmenopauză. Fiecare

Scanned with OKEN Scanner

flacon cu pulbere conţine FSH înalt purificat, urofolitropina 82,5 UI. Când se reconstituie cu solventul purificat, fiecare flacon asigură 75 UI de FSH. La femeile cu anovulaţie cronică, terapia cu Bravelle se începe în primele 7 zile ale ciclului menstrual, doza iniţială fiind de 75 UI zilnic, doză care trebuie menţinută cel puţin 7 zile, sub atentă monitorizare clinică, ecografică şi biologică. Când se obţine un răspuns optim, trebuie administrată o singură injecţie cu 5 000 până la 10 000 UI HCG, la o zi după ultima administrare de Bravelle. La femeile la care s-a folosit protocolul cu analogi de GnRH, tratamentul cu Bravelle se începe la 2 săptămâni de la iniţierea tratamentului cu aceşti antagonişti. Doza iniţială este de 150-200 UI, iar tratamentul trebuie continuat 5 zile şi va fi ajustat în funcţie de răspunsul ovarian.

Conform studiilor clinice, răspunsurile farmacodinamice asociate cu tratamentul cu Bravelle nu diferă faţă de cele asociate cu tratamentul FSH recombinat, atunci când este administrat în acelaşi mod.

Al doilea produs farmaceutic, Menopur (Ferring) conţine menotropin HP 75 UI FSH + 75 UI LH. Menotropin se administrează s.c. sau i.m. Dozajul trebuie ajustat individual, în funcţie de răspunsul ovarian. Produsul se poate administra fie singur, fie în asociere cu un antagonist, doza iniţială fiind de 150-225 UI/zi cel puţin 5 zile, dozele următoare fiind ajustate în funcţie de răspunsul ovarian. În protocoalele fără agonişti GnRH, terapia cu Menopur începe în ziua 2-3 săptămâni a ciclului menstrual. Când s-a obţinut un număr suficient de foliculi, se administrează o doză unică de până la 10 000 UI HCG în scopul maturării foliculilor în vederea extragerii ovocitelor. De notat că în cazul tratamentului cu Menopur, concentraţia serică de estradiol este mai mare decât în tratamentul cu preparate care conţin FSH recombinat. Acest lucru trebuie avut în vedere atunci când se monitorizează răspunsul pacientei pe baza concentraţiei estradiolului.

Vorbind de HCG, este de notat şi produsul Ovitrelle (Geneva Romfarm International) primul HCG recombinat genetic, prezentat sub formă de seringi pre-umplute pentru auto-administrare.

Pentru selectarea pacientelor în vederea inducerii ovulaţiei cu HMG, se vor efectua investigaţii complete pentru ovar, uter şi trompe şi se vor exclude şi trata cazurile în care anovulaţia este secundară.

Datele din literatură sugerează posibilitatea ca HMG să aibă mai puţine efecte adverse asupra endometrului şi implantării, deoarece nu are efecte antiestrogenice. Fiind însă un hormon natural, HMG poate produce efecte negative asupra embrionului, ceea ce nu i se poate reproşa clomifenului.

La fel, nu s-au putut demonstra diferenţe în rata sarcinilor între tratamentele cu HMG comparativ cu cele cu CC.

Iată de ce este de recomandat să se folosească ambele medicamente, atât CC cât şi HGM, şansa apariţiei unei sarcini crescând cu cât se dezvoltă mai mulţi foliculi, iar costul tratamentului este mai scăzut. Se administrează 100 mg CC zilnic între zilele 5–7 şi se începe imediat cu 150 mg HMG zilnic.

Dezavantajul, în cazul folosirii acestui tip de tratament, este faptul că apare frecvent un peak prematur de LH, care conduce la luiteinizarea celulelor granuloase, ceea ce afectează procesul de fertilizare.

Scanned with OKEN Scanner

Soluția ar fi supresia gonadotropinelor endogene înainte stimulării ovariene, prin folosirea analogilor de GnRH, ceea ce duce la o creștere a ratei sarcinilor, la reducerea riscului de avort și a complicațiilor serioase ca hiperstimularea, în special la femeile cu PCOS.

Asocierea analogilor de GnRH (Buserelin, Lupron, Diferelin etc.) la HMG poate oferi un avantaj pentru stimularea ovariană, eliminând peak-ul nedorit de LH.

Această alternativă terapeutică este soluția pentru pacientele cu peak prematur de LH, sau care nu răspund printr-o foliculogeneză adecvată la asocierea CC/HMG.

Din păcate, costul tratamentului este foarte ridicat, mult mai ieftină fiind folosirea GnRH pulsatil, administrat cu o minipompă i.v. (împreună cu heparină 1000 UI/ml).

În plus, sarcina multiplă este mai rară, tratamentul fiind eficient în amenoreile hipotalamice, în hiperprolactinemie și la femeile cu PCOS.

După ovulație, faza luteală este menținută prin administrarea de HCG.

De altfel, în toate protocoalele de stimulare hormonală folosite în cursul fazei foliculare, este necesară o susținere în cursul fazei luteale, care se obține fie prin injecții repetate de HCG, fie printr-un aport suplimentar de progesteron. Pe același principiu se bazează și folosirea unui contraceptiv oral 6 luni, ca tratament supresiv, urmat imediat de administrarea de CC.

O altă alternativă terapeutică, la pacientele cu hirsutism și niveluri crescute de androgeni circulanți este adăugarea de dexametazonă, 50 mg/zi la tratamentul cu CC, până la obținerea sarcinii.

În sfârșit, nu trebuie omis nici tratamentul chirurgical, în speță rezecția de ovar, care elimină o parte de ovar. Efectul rezecției este creșterea imediată a FSH. În prezent, rezecția cuneiformă de ovar din chirurgia clasică a fost înlocuită de electrocauterizare, diatermie sau laser pe cale laparoscopică.

De notat însă că răspunsul la rezecție este variabil, multe paciente revenind în timp la statusul anovulator (383).

Rezumând, există mai multe opțiuni pentru pacientele care, la doze maxime de CC, nu răspund la tratament. Lipsa de răspuns poate fi dată de excesul de LH în lichidul folicular, de efectul disfuncțional al unui vârf de LH nepotrivit, precum și de excesul de androgeni locali. Strategiile care să împiedice sau să minimalizeze aceste efecte sunt:

– utilizarea suplimentară a dexametazonei (pentru reducerea androgenilor);

– utilizarea analogilor de GnRH (elimină intruzia de LH endogen);

– folosirea GnRH pulsatil (în scopul prezervării mecanismelor interactive de *feed-back* fiziologic);

– administrarea de FSH pur (pentru diminuarea de LH excesiv în faza foliculară) și de HMG;

– efectuarea rezecției laparoscopice a ovarului sau distrucția țesutului excesiv ovarian prin electrocauterizare sau laser, care scade nivelul de testosteron și inhibină, crescând, în schimb, nivelul de FSH (383).

Monitorizarea răspunsului ovarian

Pentru monitorizarea răspunsului ovarian, se folosește măsurarea ecografică a creșterii foliculilor și măsurarea estradiolului seric. Scopul minim al stimulării este de a se obține creșterea unui folicul la peste 17 mm diametru (ideal de 20–24 mm), iar nivelul estradiolului de aproximativ 200 pg/ml (740 pmol/l) (în alte protocoale, nivelul

Scanned with OKEN Scanner

estradiolului trebuie sa fie de 1 000–1 500 pg/ml). Când a fost atinsă această stimulare, se administrează o singură injecţie de 5 000 UI sau 10 000 UI HCG, pentru inducerea maturării foliculare. La pacientele cu foliculi sub 17 mm diametru nu s-au observat sarcini.

Măsurarea grosimii endometrului

Dacă foliculii sunt maturi, endometrul trebuie să măsoare 8 mm în ziua administrării HCG. Dacă endometrul măsoară sub 6 mm, există o şansă mică de a obţine o sarcină. Riscul de hiperstimulare apare dacă estradiolul este peste 2 000 pg/ml (7 300 pmol/l), situaţie în care nu se mai administrează HCG.

Haning (citat de Speroff) a calculat şi o limită a estradiolului, de 3 800 pg/ml la femeile anovulatorii (cu PCOS) şi 24 000 la femeile cu amenoree hipotalamică şi a dat un risc sever de hiperstimulare de 5% la sarcini şi de 1% la ciclurile care nu au conceput. HCG nu se administreaza nici când sunt peste 3–5 foliculi intermediari cu diametrul peste 14 mm, când riscul hiperstimulării este mai mare. După Speroff, riscul de hiperstimulare poate fi prevenit prin scăderea dozei de HMG, prin utilizarea progesteronului în loc de injecţiile cu HCG ca suport luteal şi prin aspirarea tuturor foliculilor.

Redăm, mai jos, protocolul de stimulare ovariană folosit la Scheffield Fertility Centre din Marea Britanie.

Protocol de stimulare ovariană. Regimul standard pentru stimularea ovariană constă în utilizarea CC 50 mg/zi, din ziua a 4-a până în ziua a 8-a a ciclului şi HMG 75 UI/zi – 150 UI/zi, în funcţie de răspunsul ovarian, din ziua a 7-a până în ziua a 9-a a ciclului.

Maturarea a doi până la patru foliculi (> 15 mm) este considerată optimă dacă se asociază cu o concentraţie serică de estradiol de 1 000 pg/1 folicul în ziua administrării HCG.

– în ziua a 3-a a ciclului se determină valoarea serică a FSH, LH şi E_2 (estradiol);

– în ziua a 4-a a ciclului se începe administrarea de CC, 50 mg/zi timp de 5 zile;

– în ziua a 7-a a ciclului (ziua a 4-a a tratamentului cu CC) se determină valoarea LH şi E_2 şi se apreciază ecografic dezvoltarea foliculară. În această zi, se încep injecţiile cu HMG, zilnic, până în a 14-a zi. Pentru început, doza poate fi de 75 UI/zi, timp de 3 zile, dar doza se ajustează în funcţie de răspunsul ovarian;

– în ziua a 10-a a ciclului se măsoara LH şi E_2 şi se măsoară ecografic creşterea foliculară. Unele paciente vor avea un răspuns ovarian adecvat pentru administrarea de HCG în timpul nopţii şi vor fi avizate să aibă contact sexual în ziua administrării HCG şi în următoarele două zile.

Pacientele rămase vor continua injecţiile cu HMG timp de 1–2 zile, cu 75 UI/zi sau 150 UI/zi.

– în ziua a 11-a a ciclului se măsoară LH şi E_2;

– în ziua a 12-a a ciclului se măsoară LH şi E_2 şi se apreciază ecografic creşterea foliculară. Cele mai multe dintre paciente vor avea un răspuns ovarian adecvat pentru a li se administra HCG în cursul nopţii şi vor fi avizate să aibă contact sexual în ziua administrării HCG şi în următoarele 2 zile. Pacientele rămase vor continua injecţiile de HMG încă 1–2 zile.

– în zilele 13 şi 14 ale ciclului se dozează valorile LH şi E_2;

Scanned with OKEN Scanner

– în ziua a 14-a se evaluează ecografic creşterea foliculară. Teoretic, toate pacientele ar trebui să aibă un răspuns ovarian adecvat pentru a li se administra HCG în cursul nopţii. La pacientele care nu au un răspuns adecvat în ziua a 14-a a ciclului, nu se mai administrează HCG.

Verificarea apariţiei unei sarcini

La toate pacientele se dozează calitativ sau cantitativ HCG în a 14-a zi de la administrarea injecţiei cu HCG, indiferent dacă apare sau nu o menstruaţie.

Dacă HCG este pozitiv, în mod obligatoriu se determină cantitativ HCG în a 18-a zi de la administrarea injecţiei cu HCG.

Se efectuează un examen ecografic o săptămână mai târziu, respectiv a 25-a zi de la administrarea injecţiei de HCG.

În prezent, preparate noi, purificate, de FSH, care pot fi administrate subcutanat, tind să înlocuiască preparatele de HMG.

Prepararea gonadotropinelor prin tehnologia ADN-ului recombinat a însemnat un real progres, Puregonul (Organon), FSH-ul recombinat prezentând o serie de avantaje: puritate ridicată, activitate specifică ridicată, secvenţa aminoacid identică cu cea a FSH-ului natural, lipsa contaminării cu proteine urinare de origine necunoscută şi lipsa activităţii LH. În pofida inducerii ovulaţiei cu CC, persistenţa infertilităţii se explică prin concentraţia plasmatică ridicată de LH. Puregonul este lipsit de activitate LH şi poate fi recomandat la femeile cu PCOS, la care nivelurile de LH şi androgeni sunt ridicate. Într-un studiu recent, s-a raportat că folosirea preparatelor FSH poate conduce la rate mai crescute de sarcină decât folosirea preparatelor conţinând combinaţii de FSH şi LH (102).

Puregonul se prezintă sub formă de fiole de 50, 100 şi 150 UI de FSH, fiolele cu solvent clorid de sodiu (4,5 mg) şi apă pentru injecţii (1,0 ml). Având în vedere eficienţa şi bioactivitatea sporită a Puregonului, pentru a preveni hiperstimularea ovariană, se recomandă să se înceapă cu doze mai scăzute decât cele de rutină pentru gonadotropinele urinare. Tratamentul cu Puregon trebuie să înceapă la maximum 5 zile după declanşarea unei sângerări spontane sau a unei sângerări induse. Se preferă o schemă de administrare care să crească treptat de la 50 UI/zi Puregon pentru 7–14 zile. Dacă încă nu apare un răspuns ovarian, doza va creşte treptat cu 50 UI/zi, în fiecare săptămână. Doza se menţine constantă până la obţinerea unui folicul preovulator egal sau peste 18 mm sau a 2–3 foliculi cu diametrul egal sau peste 15 mm. În acest moment, se induce ovulaţia prin administrarea de HCG. Rata sarcinilor după folosirea Puregonului este de 21,2% faţă de 17,9% în grupul la care s-a folosit FSH urinar.

Incidente şi complicaţii în inducerea ovulaţiei

Sarcina multiplă. Uneori, stimularea ovariană neadecvată poate induce ovulaţii multiple şi, consecutiv, apariţia sarcinilor multiple. Această contribuie la creşterea numărului de naşteri premature, cu riscul complicaţiilor pentru nou-născut. Singura soluţie este o monitorizare atentă, care previne majoritatea sarcinilor multiple.

Sindromul de hiperstimulare ovariană. Cea mai frecventă complicaţie atribuită proprietăţilor farmacologice ale gonadotropinelor este stimularea ovariană excesivă. Etiologia sindromului nu este clar cunoscută, fiind incriminat rolul prostaglandinelor, sistemului renină/aldosteron, inhibinei, histaminei sau citokinelor, care afectează permeabilitatea capilară.

Scanned with OKEN Scanner

Frecvenţa este de 0,6–14% dintre ciclurile în care este stimulată dezvoltarea foliculară, formele grave fiind însă rare, în jur de 1%.

Sindromul a devenit mai frecvent o dată cu folosirea agoniştilor de GnRH în asociere cu gonadotropinele pentru stimulare ovariană, iar femeile cu PCOS au un risc crescut de hiperstimulare.

Printre factorii de risc, trebuie menţionat hiperandrogenismul şi semnul ecografic al „colierului", caracteristic ovarelor polichistice. Sindromul de hiperstimulare ovariană este consecinţa dorinţei de a obţine mai multe ovocite mature, ceea ce a diminuat importanţa supravegherii.

De obicei, sindromul se manifestă clinic la 5–10 zile după administrarea de HCG sau după creşterea endogenă a HCG dacă a apărut o sarcină. Simptomatologia este expresia creşterii permeabilităţii capilare.

Când pacienta creşte excesiv în greutate, acuză dureri intense, oligurie, dispnee şi hipotensiune posturală, prezintă hemoconcentraţie (hematocrit peste 50%) şi hiperleucocitoză (peste 25 000 leucocite), trebuie spitalizată.

Utilizarea măsurilor preventive (protocoale cu doze mici, suprimarea HCG din suplimentarea fazei luteale) şi o intervenţie precoce cu administrare de albumină umană şi aspirarea lichidului peritoneal au diminuat considerabil riscurile grave care pun în pericol viaţa. De notat că se dă preferinţă aspirării ascitei pe cale transvaginală, paracenteza abdominală putând compromite sever plămânul iar diureticul neavând efect asupra ascitei. La pacientele cu hemoconcentraţie, se va institui terapia anticoagulantă la femeile cu tromboze arteriale şi venoase.

Riscul de cancer de ovar şi folosirea tratamentului sterilităţii

În ultimii ani, unele publicaţii au atras atenţia asupra creşterii riscului de cancer de ovar în urma stimulării ovulaţiei, în timp ce alte publicaţii au ajuns la concluzii contrare. După aceste publicaţii, nu este posibil totuşi să se afirme dacă creşterea riscului de cancer de ovar este dată de sterilitatea însăşi, de tipul de sterilitate, sau de folosirea tratamentului, fiind necesare studii mai precise pentru a trage concluzii în acest sens. Oricum, medicul trebuie să verifice starea ovarului înaintea prescrierii tratamentului pentru inducerea ovulaţiei (31).

2. Tehnici de Procreare Medical Asistată

Noile tehnici de reproducere asistată implică o responsabilitate importantă pentru medic, care trebuie să stabilească indicaţiile, beneficiile şi riscurile pentru fiecare metodă, dar să se şi asigure că toate aceste tehnici sunt acceptabile din punct de vedere etic.

Fecundaţia *in vitro* şi embriotransferul (Fivete)

Fecundaţia in vitro (FIV), metodă modernă de tratament a sterilităţii, a fost introdusă în anul 1978, în Anglia, şi de atunci a cunoscut o extindere vertiginoasă, numeroşi copii fiind născuţi în prezent prin această metodă în toată lumea.

Metoda constă din obţinerea unuia sau mai multor ovocite mature prin puncţia ovarelor sub control ecografic, urmată de fecundarea în laborator cu spermă, având două părţi: una medicală şi una de biologie.

Scanned with OKEN Scanner

Indicațiile FIV. Indicația inițială a FIV a fost sterilizarea tubară ireversibilă rezultată după un proces inflamator sau după o intervenție chirurgicală anterioară.

Ulterior, FIV s-a extins și la sterilitatea masculină de cauză inexplicabilă, la endometrioză și la sterilitatea de cauză imunologică.

Dintre contraindicațiile temporare, se notează infecțiile genito-urinare în curs, masculine și feminine. Spermocultura și culturile din prelevările cervicale și vaginale sunt elemente indispensabile unui bilanț preliminar. O mențiune aparte trebuie făcută pentru TBC genito-urinară diagnosticată în cursul bilanțului sterilității. FIV nu se va efectua decât după bilanțul complet și tratamentul prelungit al TBC și în absența atingerii endometrului.

O altă contraindicație temporară o reprezintă alterările corpului sau colului uterin (sinechii, miom, stenoza cervicală). Acestea vor fi tratate în prealabil, deoarece pot compromite transferul embrionar și implantația.

De o manieră generală, toate contraindicațiile medicale ale sarcinii constituie în același timp contraindicații definitive, iar după unii autori, cazurile cu frecvente intervenții abdominale, la care aderențele nu permit puncția ovarelor, care sunt inaccesibile.

Tehnica în sine cuprinde câteva etape importante: stimularea ovariană, recoltarea ovocitelor prin puncție foliculară, preluarea spermei și inseminarea ovocitelor, controlul fecundației și embriotransferul (269).

Pentru stimularea ovariană se folosesc diverse protocoale, unul din acestea folosind asocierea CC și HMG. Răspunsul la stimulare este controlat printr-o serie de dozări de estradiol plasmatic și prin măsurarea ecografică a creșterii foliculare. Preparatele noi de FSH, ca Puregonul (Organon), obținute prin procedee de inginerie genetică, vor înlocui preparatele de HMG și FSH, putând fi administrate și subcutanat.

Alte protocoale folosesc analogi de GnRH, administrarea acestora variind ca timp și zi. În protocolul „*flare*", administrarea începe din a doua zi a ciclului și nu în faza luteală, iar administrarea de HMG începe în următoarea zi a ciclului menstrual (a treia zi). Acest protocol se adresează, de obicei, pacientelor care răspund slab și cu succes limitat. Mulți autori continuă agoniștii pe tot timpul ciclului cât se administrează HMG, alții îl administrează doar pentru câteva zile.

Discuțiile care se poartă în prezent sunt dacă se preferă agoniștii sau antagoniștii în protocoalele de stimulare ovariană. Un lucru este cert, protocolul de stimulare ovariană trebuie să fie individualizat pentru fiecare caz în parte. În alegerea schemei de stimulare, se va ține cont de vârsta pacientei, caracteristicile ciclului menstrual, rezerva ovariană, profilul hormonal (FSH, LH, E_2 în ziua a 3-a a ciclului) și eventuala disfuncție ovariană asociată.

De exemplu, protocolul cu agoniștii GnRH este indicat la pacientele cu rezervă ovariană mare (8-15 foliculi în ambele ovare), la pacientele în vârstă sau cu rezervă ovariană mică, acest protocol putând determina un răspuns insuficient la stimularea ovariană cu gonadotropine. La pacientele tinere, sub 25 ani, cu rezervă ovariană mare și ovare polichistice, protocolul cu agoniști GnRH prezintă un risc crescut de hiperstimulare ovariană.

În schimb, protocolul de stimulare ovariană cu antagoniștii GnRH se poate folosi la toate pacientele, indiferent de vârstă și de rezerva ovariană (264). De reținut că

Scanned with OKEN Scanner

rata sarcinilor obţinute este similară, atât prin folosirea agoniştilor, cât şi după utilizarea antagoniştilor GnRH (110; 308).

Aşadar, noii agenţi apăruţi, antagoniştii, sunt folosiţi la toate pacientele, indiferent de vârstă şi de rezerva ovariană, sunt utilizaţi din ce în ce mai mult şi asigură rate de sarcină cel puţin egale cu ale agoniştilor, dar în condiţii mult mai sigure şi uşoare pentru paciente. Alţi autori consideră că agenţii agonişti nu sunt foarte uşor de tolerat, deoarece regimul de tratament este complex şi lung, iar incidenţa sindromului de hiperstimulare ovariană este mult mai mare (Bucur Cezara, 2009).

Pentru inducerea ovulaţiei, se administrează HCG, care mimează activitatea biologică a LH, momentul ales fiind în funcţie de monitorizarea răspunsului ovarian.

Puncţia foliculară pentru recoltarea ovocitelor are loc la 34–36 de ore după inducţia ovulaţiei. Puncţia se efectuează sub ghidaj ecografic, folosind ace cu numărul 16 sau 17 la sonda transvaginală şi sub anestezie generală.

Lichidul folicular va fi aspirat până ce foliculul este gol şi eprubeta care conţine acest lichid este predată embriologului pentru a identifica ovocitul. Lichidul folicular este vărsat într-o cutie Petri şi se verifică ovocitele la microscop. Imediat ce este identificat ovocitul, se transferă cu o pipetă Pasteur în godeul nr. 1 al unei plăci de cultură Nunc (care conţine mediu de spălare). Acesta se spală rapid şi se trece apoi în godeul nr. 2 al plăcii, care conţine un mediu de inseminare (mediu de cultură + 7,5% ser omolog), după care placa Nunc se introduce în incubator (269). Ovocitul depus în godeul nr. 2 este examinat foarte rapid pentru aprecierea gradului sau de maturare, filanţa cumulusului fiind o dovadă a maturării ovocitului.

Pentru cultura şi transferul embrionului se folosesc diferite medii de cultură: Hams F_{10} şi Earle în ţările anglosaxone, Menezo utilizat în Franţa etc.

Mediile folosite în FIV sunt îmbunătăţite cu proteine, cele mai comune fiind cele din serul matern sau din cordonul ombilical, mult mai rar folosindu-se albumina. Procentul de sarcini s-a îmbunătăţit la cultivarea embrionilor umani pe ţesut bovin, datorită secreţiei unui factor embriotrofic de catre celulele somatice (384). Iniţial, serurile se testează obligatoriu pentru HIV şi virusurile hepatitei epidemice, existând şi riscul contaminării personalului din laborator cu aceste virusuri (201).

Prelucrarea spermei şi inseminarea ovocitelor (fertilizarea)

Soţul pacientei vine cu sperma proaspăt recoltată prin masturbare, la 2 ore după puncţia foliculară. Se lasă sperma să se lichefieze, apoi se prelucrează prin spălare, centrifugare cu medii speciale şi prin metoda „*swin-up*" în caz de normospermie. În caz de oligo/asteno/teratospermie, se pot folosi gradienţi de Percoll pentru izolarea celor mai buni spermatozoizi.

La 4–6 ore după recoltarea ovocitelor, se face inseminarea, în fiecare vas care conţine un ovocit fiind puşi 50 000–100 000 de spermatozoizi recoltaţi prin micropipetare de la suprafaţa mediului.

Controlul fecundaţiei se face la 16–18 ore după inseminarea ovocitelor. În ziua inseminării, se separă celulele cumulus prin aspirări repetate şi oul este examinat la microscopul inversat pentru a pune în evidenţă fertilizarea (prezenţa a doi pronuclei), după care se reintroduce în incubator.

Lipsa fertilizării este cunoscută sub denumirea de „human egg test". De notat că pentru a demonstra lipsa completă de fertilizare sunt necesare minimum 3 cicluri IVF.

Scanned with OKEN Scanner

Embriotransferul are loc la 42–44 ore de la inseminarea ovocitelor, cel mai frecvent în stadiul de 4–6 celule. (După alte echipe, embriotransferul se face în orice stadiu, de la pronuclei, la blastocist, în stadiul de 4–10 celule, la 48–80 de ore de la colectarea ovulelor, alți autori recomandând embriotransferul la 44–48 de ore, în stadiul de 4 celule). Transferul a peste un embrion crește șansa sarcinii, dar în general, nu se transferă mai mult de 3 embrioni, pentru limitarea riscului de sarcini multiple (în unele țări se transferă chiar 4–5 embrioni). Restul de embrioni se crioprezervează pentru un transfer ulterior. Procentul de sarcini multiple este de 30%, risc care scade cu vârsta.

Ca tehnică, se aleg cei mai buni trei embrioni și, cu 30 de minute înainte de embriotransfer, se mută în mediul de transfer, pregătit din ziua precentă, pe o altă placă de cultură, în godeul nr. 4. Se umple o seringă de tuberculină cu serul de embriotransfer, se atașează la cateterul de transfer. Cateterul cu mediu se aplică și se aspiră embrionii în cateter. Cateterul este introdus în alt cateter, cateterul de ghidare, introdus în prealabil în uter. Când se ajunge la fundul uterului (mai exact, la 1 cm de fundul uterului) cu cateterul de embriotransfer, se injectează cu blândețe cei aproximativ 20–30 microlitri de medii care conțin embrionii. Pacienta rămâne în repaus la pat câteva ore, iar unele echipe prescriu chiar câteva zile de repaus strict la pat.

Suplimentarea fazei luteale se face cu 50 mg progesteron i.m. pe zi, începând din a 2-a zi după determinarea ovulației, și 3 doze de 2 000–2 500 UI HCG în zilele 1–4–7 după embriotransfer. De notat că cele 3 doze de HCG se vor administra numai dacă valoarea estradiolului din ziua inducerii ovulației este sub 2 000 pg/ml (269).

La 12 zile după embriotransfer, se dozează HCG. Dacă este pozitiv, se repetă alt test la trei zile și se va stabili diagnosticul de sarcină, care va fi apoi atent supravegheată.

Rezultate. Procentul de sarcini obținute prin FIV, pe plan mondial, este de 18–22%. Alte echipe raportează un procent de 25% – rezultatele depinzând de vârsta pacientei și prezența factorilor masculini de sterilitate. Având în vedere această rată de succes, femeile trebuie să parcurgă 3–6 cicluri pentru a obține sarcina. 4–5% din aceste sarcini sunt ectopice, iar 20% avortează spontan. Riscul de sarcini multiple este de 30% și, în aceste situații, se poate face reducție de saci, reducția numărului de embrioni. Ca tehnică, sub ecran ecografic se efectuează o aspirație de sac gestațional sau se injectează un cardiotoxic (clorura de potasiu) în cordul fetal. Reducția de saci se efectuează transvaginal la vârsta de 8–9 săptămâni sau transabdominal la vârsta de 11–12 săptămâni de gestație, iar selectarea sacului se face pe anumite considerente, ca accesibilitatea.

Riscul de a pierde restul sarcinilor este în jur de 10% (4–9% după alți autori), când tehnica este efectuată de echipe cu experiență în FIV.

De notat că, în caz de sac monocorionic, nu este de recomandat să se practice reducerea, deoarece se poate afecta toată vascularizația și astfel se pierd toți embrionii (383).

Dar FIV este indicată și în endometrioză, sterilitatea de cauză imunologică sau în sterilitatea de cauză masculină inexplicabilă.

FIV pentru endometrioză. Pacientele cu endometrioză ușoară sau moderată răspund bine la FIV. Cele cu endometrioză severă însă, având un număr redus de ovocite, răspund slab sau răspunsul este absent, procentul fiind foarte mic, aproximativ 2%.

Scanned with OKEN Scanner

FIV în infertilitatea imunologică. Experienţa folosirii FIV în infertilitatea imunologică este limitată. Dacă sterilitatea este de cauză feminină, nu se va folosi serul pacientei pentru cultura oului şi a spermei. În caz de sterilitate masculină, sperma este obţinută prin masturbare, într-un mediu care permite dilularea antigenelor în plasma seminală (383).

FIV în infertilitatea de cauză masculină

Astăzi este bine stabilit că rezultatele FIV în sterilitatea masculină nu sunt la fel de bune ca la pacienţii ai căror parametri spermatici sunt normali. Experienţa de ansamblu a centrelor de tratament a sterilităţii demonstrează că există un număr de pacienţi cu sterilitate masculină la care nu se pot obţine rezultate prin FIV clasic. Iată de ce, pentru îmbunătăţirea rezultatelor, s-au încercat mai multe manipulări, mai multe procedee: mărirea numărului de spermatozoizi în vasele cu ovocite, izolarea celor mai buni spermatozoizi prin gradienţii de Percol, tratarea spermei cu pentoxifilină (care acţionează prin creşterea AMPc în celulă), sau incubarea spermei cu lichid folicular.

Majoritatea acestor tehnici s-au dovedit însă ineficiente şi, din acest considerent, s-a preconizat micromanipularea.

De câţiva ani, procedeele de fecundaţie asistată au urmărit înlăturarea obstacolelor care bareaza accesul spermatozoizilor la citoplasma ovocitară, adică la zona pellucida şi membrana citoplasmatică.

Prima tehnică folosită în acest scop a fost tehnica de disecţie parţială a pellucidei (*partial zonal dissection* – PZD), prin care se folosea un microac pentru a crea un orificiu în zona pellucida. Succesul limitat al acestei metode a condus la altă tehnică, inseminarea subpellucidă (*subzonal insemination* – SVZI), prin care se injectează 5–10 spermatozoizi în spaţiul perivitelin.

În anul1992, van Steirtenghen şi colab. (Belgia) au raportat primele sarcini şi naşteri obţinute printr-o nouă tehnică de fecundaţie asistată – inseminarea intracitoplasmatică (*intracytoplasmic sperm injection* – ICSI). O evaluare comparativă asupra acestor două tehnici – SVZI şi ICSI – a demonstrat că procentul de fecundaţie obţinut prin ICSI este semnificativ superior celui obţinut prin SVZI. În prezent, cele mai multe echipe au adoptat ICSI ca singura tehnică de fecundaţie asistată, procentul de sarcini obţinut fiind de 26% per ciclu.

Indicaţiile ICSI. ICSI poate fi realizată cu spermă proaspătă sau congelată, provenită fie din ejaculat, fie obţinută prin prelevarea epididimară sau prin biopsie testiculară.

1. *Indicaţiile ICSI cu spermă provenită din ejaculat:*
- sterilitate masculină severă şi eşecul fecundaţiei după FIV clasic;
- numărul de spermatozoizi din ejaculat prea redus pentru a tenta o FIV clasică.

2. *Indicaţiile ICSI cu spermă epididimară.* Spermatozoizii epididimari pot fi obţinuţi prin aspiraţie microchirurgicală (MESA = *Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration*) sau prin aspiraţie cu un ac, în următoarele cazuri:
- absenţa bilaterală congenitală de deferent (ABCD);
- eşecul vasoepididimostomiei;
- eşecul vasovasostomiei;
- sindromul Young;

– azoospermie consecutivă unei reparaţii herniare bilaterale;
– obstrucţia canalelor ejaculatoare;
– anejaculare consecutivă atingerii măduvei, unui diabet, unei limfadenectomii etc.;
– ejacularea retrogradă;
– disfuncţii sexuale;
– dificultăţi de masturbare pentru FIV etc.

3. *Indicaţiile ICSI cu spermă testiculară*. Sperma testiculară poate fi obţinută prin biopsie sau prin aspiraţie cu ajutorul unui ac, în următoarele situaţii:
– în toate cazurile în care este indicată MESA;
– fibroză cicatriceală întinsă, făcând imposibilă MESA;
– anestezie generală contraindicată;
– hipoplazia celulelor germinale (hipospermatogeneză);
– aplazia celulelor germinative cu spermatogeneza focală (sindromul celulelor Sertoli izolat, cu spermatogeneză focală);
– necrozoospermie.

Este de recomandat ca, în cazul folosirii ICSI ca metodă de Asistenţă Medicală de Procreare (PAM), cuplul să fie informat asupra caracterului recent al tehnicii şi asupra existenţei a numeroase aspecte necunoscute încă, legate de această metodă (31).

Tehnici derivate din FIV

La indivizii cu sterilitate de cauză neexplicată, s-a pus problema transferului de gameţi.

Pentru pacientele ale căror trompe sunt normale, s-a recomandat realizarea transferului de gameţi în trompă (GIFT, *gamete intrafallopian transfer*) şi chiar transferul de zigoţi (ZIFT, *zygote intrafallopian transfer*), sau de embrioni (TET, transfer tubar de embrioni). Altă tehnică prin care s-a încercat rezolvarea problemei transportului de gameţi a fost POST (transfer peritoneal de ovocite şi spermă în cavitatea pelvină).

GIFT constă din plasarea în trompe, în cursul unei celioscopii, a ovocitelor împreună cu spermatozoizii capacitaţi. Ca tehnică, după ce ovocitele s-au identificat în laborator, se plasează în catetere speciale care conţin 100 000 de spermatozoizi şi conţinutul se eliberează în primii 2 cm ai trompei distale. În aceste catetere se pun, de obicei, doar două ovocite, restul se folosesc pentru FIV (IVF). Rata sarcinilor în SUA este de 26,5% la femeile sub 40 de ani şi fără factor masculin de infertilitate. Procentul sarcinilor ectopice este de 5% în FIV (IVF), iar rata sarcinilor multiple este de 30% (270).

GIFT permite obţinerea unui procent mai ridicat de sarcini decât FIV (IVF), dar prezintă inconvenientul că, în caz de eşec, nu se poate demonstra dacă fecundaţia a avut loc sau nu.

ZIFT constă în introducerea, după FIV, a zigoţilor în trompă, procentul de sarcini obţinute prin această tehnică fiind de 19,7%.

Alegerea metodei – FIV (IVF), GIFT, ZIFT – se face în funcţie de etiologia sterilităţii, şansa de succes, cost şi factorii de risc. Dacă este prezent un factor masculin de infertilitate, nu se alege GIFT. Dacă este prezent un defect tubar, nu se alege GIFT sau ZIFT.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă sunt prezenţi factorii cervicali de sterilitate, se alege una dintre metodele tubare. Costul pentru GIFT sau ZIFT este mare şi din cauza anesteziei şi procedeului operator, la care se adaugă şi riscul anestezic.

Toate aceste tehnici derivate din FIV (IVF) nu au însă utilizare practică, având deci un rol minim (270).

În schimb, donarea de ovocite este o metodă valoroasă, rata succesului fiind de 25–60% (27).

Donarea de ovocite a fost introdusă în practică în anul 1984, pentru a rezolva problemele insuficienţei ovariene, şi face parte integrantă din mijloacele de tratament ale sterilităţii feminine. Metoda este recomandată femeilor în vârstă, la sfârşitul perioadei de reproducere, ca şi celor în postmenopauză. Donarea de ovocite implică un bilanţ complet al stării de sănătate a donatoarelor, ca şi al partenerului, inclusiv examenul spermei.

Primele cicluri de transfer embrionar după donarea de ovocite implica un sincronism între ciclul beneficiarei şi cel al donatoarei. În prezent, sincronismul nu mai este necesar, diverse protocoale de administrare a estrogenilor şi progestativelor putând pregăti endometrul beneficiarei (primitoarei) pentru implantare.

Alte tehnici de reproducere asistată

Inseminarea (însămânţarea artificială) este o tehnică folosită curent în centrele de tratament al sterilităţii. În funcţie de originea spermei, există două tipuri de însămânţare artificială: însămânţarea cu spermă de la soţ (IAC) şi însămânţarea cu spermă de la donator (IAD).

Metoda constă în depunerea de spermă în interiorul vaginului, colului uterin sau în cavitatea uterină. Sperma poate fi şi preparată în laborator prin tehnica de centrifugare-lavaj sau prin filtrare pe gradient de Percoll. Majoritatea însămânţărilor artificiale cu sperma de la soţ se fac intrauterin. Ele sunt simplu de efectuat şi, de aceea, se pot repeta uşor, ceea ce constituie un mare avantaj.

Inseminarea se poate face în ciclu natural sau după stimulare ovariană, în ziua ovulaţiei (spontană sau declanşată prin HCG), practicându-se însămânţarea. Sperma se introduce prin intermediul unui cateter de inseminare în uter, transcervical, rata de succes fiind de 20–30% (347).

Inseminarea uterină cu spermă de la soţ este indicată în:

– imposibilitatea unei ejaculări normale (ejaculare precoce, impotenţă psihogenă sau organică, hipospadias, ejaculare retrogradă);

– sterilitate inexplicabilă;

– factor masculin anormal, ca anomaliile numerice ale spermatozoizilor (oligospermie), anomalii de mobilitate (astenospermie) sau de mobilitate (teratospermie);

– factori cervicali defavorabili (care nu pot fi corijaţi prin tratament medical) sau vaginism.

Inseminarea cu spermă de donator (IAD). Utilizarea de spermă de la donator, congelată, apoi conservată într-o bancă de spermă, permite tratarea unor cazuri de sterilitate considerate până acum de nerezolvat.

În majoritatea cazurilor este vorba de anomalii ale spermei, care nu pot fi tratate prin alte metode, cum este absenţa completă a spermatozoizilor (azoospermia).

Scanned with OKEN Scanner

Principalul inconvenient este legat de introducerea gameţilor în intimitatea cuplului, cu implicaţiile psihologice pe care le implică.

Sperma de donator poate fi congelată în azot lichid, conservându-şi calităţile după decongelare. De altfel, congelarea spermei, ca şi cea a embrionilor umani sau a ovocitelor, a însemnat un pas important pentru tehnicile de reproducere asistată.

Diagnosticul genetic al preimplantării

Diagnosticul genetic al preimplantării permite cuplurilor să cunoască şansa de obţinere a unei sarcini normale, existând trei tehnici de diagnostic prenatal. Una dintre tehnici constă în înlocuirea primului corpuscul polar. Corpusculul polar conţine o copie a genei, dar dacă ea este normală, se presupune că ovocitul conţine copia anormală. Tehnica este însă dificilă şi dă multe erori.

O altă tehnică este biopsia din celulele care vor forma placenta, necesitând deschiderea zonei pellucida la embrionul de 5–6 zile. Prezintă însă dezavantajul că scade procentul de sarcini când embrionul este transferat în stadiu tardiv.

A treia metodă constă în înlocuirea unei singure celule din 6–8 celule embrionare (biopsie de blastomer) pentru analiza ADN. Biopsia nu afectează dezvoltarea şi implantarea, testul diagnostic fiind rapid. Atât biopsia, cât şi analiza ADN sunt efectuate în 8 ore. Aceasta este folosită ca diagnostic prenatal pentru fibroza chistică, distrofia musculară Duchenne, siclemie, boala Tay-Sachs, sindromul Lesch-Nyhan, hemofilie etc.

De notat că folosirea tehnicilor biologiei moleculare pentru diagnosticul prenatal are un risc semnificativ, putând apărea o eroare de diagnostic prin contaminarea ADN-ului din celelalte celule (383).

Aspecte de etică în tehnicile moderne de Procreare Medical Asistată

Tehnicile moderne de Procreare Medical Asistată (PAM) au suscitat şi suscită un mare interes pentru sfera juridicului, punând mari probleme de deontologie medicală, etică şi morală în toată lumea. Astfel, pentru filozofii moralişti ca teologul Paul Ramsey (citat de V. Surcel), FIV este un afront faţă de „sanctitatea vieţii omului", o ameninţare la adresa demnităţii umane şi a dreptului la autodeterminism.

În Statele Unite a fost elaborat un raport al Comisiei Etice Consultative a Ministerului Sănătăţii, iar în Australia, în anul 1948 a fost legiferată o lege care aduce în discuţie principalele standarde după care trebuie să se ghideze reproducerea umană asistată.

În Marea Britanie, prima iniţiativă de legiferare a reproducerii umane asistate a fost raportul Warnock, elaborat în anul 1984. Şase ani mai târziu, în anul 1990, Marea Britanie a elaborat o lege privind fertilizarea umană asistată şi embriologia umană reproductivă. În Europa continentală, în anul 1966, Asociaţia Europeană de Transport Tisular (EATB) a elaborat un set de standarde care trebuie să fie respectate de băncile de spermă şi de celule umane reproducătoare, pentru ca această activitate să poată fi considerată etică, morală şi corespunzătoare din punct de vedere juridic.

În această perspectivă, toate tehnicile de recoltare şi prezervare a spermei trebuie să respecte cerinţele uzuale ale recoltării şi prezervării de ţesuturi umane (40).

Scanned with OKEN Scanner

Din păcate, în România, tehnicile de procreare asistată medical nu au un suport juridic adecvat şi nu s-au pus frecvent în discuţie, datorită, în special, unor omisiuni medico-juridice.

Aşa cum remarcă, pe bună dreptate, prof. dr. V. Beliş, directorul Institutului Naţional de Medicină Legală, elaborarea unei legislaţii coerente şi moderne ar fi în favoarea asistării medicale a reproducerii, protejând, în acelaşi timp, populaţia împotriva unui posibil abuz medical.

Fecundaţia *in vitro* şi transferul de embrioni (FIVETE). După P. Barri, B. Hedon şi colab. (1998), dacă FIV (IVF) este aplicată pentru a creşte şansele de a avea o sarcină pentru un cuplu steril, această tehnică este acceptabilă din punct de vedere etic. Dacă indicaţiile medicale sunt respectate, dacă numărul de embrioni transferaţi este limitat la trei şi dacă există posibilităţi eficace de congelare pentru a prezerva embrionii supranumerari, tehnica FIV poate fi acceptată.

Deşi tehnicile de reproducere umană asistată sunt susceptibile de a atinge intimitatea sexuală a cuplului, atât timp cât sunt considerate ca acte terapeutice destinate rezolvării sterilităţii, trebuie recunoscută valoarea şi interesul acestora, însă cu condiţia respectării demnităţii umane.

Surplusul de embrioni ridică însă o mare problemă etică. Într-adevăr, statusul şi evoluţia acestor embrioni materni depăşeşte capacitatea femeii de a hotărî singură statusul ei matern. Deşi distrugerea embrionului poate fi considerată un act abortiv, acest act nu este concordant cu definiţia medico-legală a avortului. Toate instituţiile legale şi etice din Europa, Australia şi SUA sunt de acord cu faptul că fetusul uman trebuie tratat cu respect, dar că acest aspect nu este echivalent cu cel care tratează viaţa umană, plecând însă de la aspectele morale şi ştiinţifice care fundamentează definiţia fiinţei umane (40).

Însămânţarea artificială. Dacă se merge la inseminarea artificială cu sperma soţului, această tehnică poate fi considerată acceptabilă etic în situaţii în care există o indicaţie medicală.

Probleme etice speciale ridică însă însămânţarea artificială cu spermă de donator. Colegiul Medical Regal din Marea Britanie recomandă acest mod de însămânţare doar pentru femeile măritate, cu un stil de viaţă normal şi care au consimţământul scris de acceptare al soţului.

Însămânţarea artificială cu spermă de donator este etic acceptabilă dacă există o indicaţie medicală şi dacă se respectă condiţiile normale de anonimat şi de depistare a donatorului. Drepturile copilului născut prin reproducere asistată trebuie clar definite în legislaţie şi trebuie asimilate cu cele ale copilului născut prin inseminare naturală (40).

Aceleaşi probleme etice speciale se pun şi în cazul donării de ovocite. Atât donatoarea, cât şi primitoarea de ovocite trebuie să semneze un formular de consimţământ. După cum prevede legea sau reglementarea respectivă – acolo unde există – femeia care naşte este recunoscută ca fiind mama legală a copilului. Donatoarele pot fi anonime sau cunoscute cuplului. Cele mai multe comitete de etică din diferite ţări recomandă ca anonimatul donatoarei să fie respectat.

Iată numai câteva din multiplele probleme etice ridicate de tehnicile de reproducere asistată, care pledează pentru o legiferare corespunzătoare a acestora şi în România.

Scanned with OKEN Scanner

H. CONTRACEPȚIA HORMONALĂ

„În absenţa controlului concepţiei, societatea va cădea victimă unei nevroze incurabile, care va reduce bucuria vieţii la minim, va distruge căsătoria şi va ruina ereditatea întregii generaţii viitoare"
(Freud, 1893)

Contracepţia reprezintă ansamblul procedeelor destinate împiedicării fecundaţiei, de o manieră temporară sau reversibilă.

Frecvenţa complicaţiilor şi sechelelor întreruperii sarcinii (chiar dacă acestea sunt mai puţin dramatice) o dată cu liberalizarea avortului fac ca prevenirea să fie preferabilă soluţiei avortului. Importanţa problemei rezultă din faptul că medicul trebuie să cunoască bine problemele contracepţiei, făcând o veritabilă educaţie cuplului, care poate astfel să-şi aleagă momentul maternităţii. Contracepţia permite astfel cuplului de a avea numărul de copii dorit şi de a separa fundamental sexualitatea de reproducere.

La fel, medicul trebuie să supravegheze regulat contracepţia pentru a evita incidentele şi accidentele metodei folosite.

I. Contracepţia temporară

Metodele de contracepţie trebuie să răspundă la patru deziderate:

1. Fiabilitate

Procentajul, rata de eşec, este în funcţie de numărul de cicluri de expunere şi calculat statistic, graţie formulei lui Pearl:

$$\frac{\text{Nr. de sarcini accidentale} \times 12 \times 100}{\text{Nr. total de luni de expunere}} = 1\% \text{ an femeie}$$

Rezultatul se exprimă în procentaj de an femeie (12 cicluri de expunere).

2. *Inocuitate*, atât pe plan local şi general, cât şi imediat şi ulterior.

3. *Acceptabilitatea*, înţelegând facilitatea de aplicare (fizică sau morală).

4. *Reversibilitatea*, nu numai ca metodă, trebuie să conducă la revenirea la starea de fecunditate anterioară o dată cu sistarea metodelor, dar trebuie să nu antreneze nici o consecinţă pentru sarcinile următoare (310).

Metodele de contracepţie temporară sunt numeroase:

a. Metode naturale

1. *Metoda Ogino-Knaus* se bazează pe faptul că fecundabilitatea durează 3–4 zile: 1 zi viaţa oului, 48–72 ore viaţa spermatozoidului. Întreruperea contactelor sexuale în perioada ovulaţiei (a 10-a – a 14-a zi a ciclului) previne sarcina. Metoda are valoare doar la femeile cu cicluri perfect regulate.

Scanned with OKEN Scanner

2. *Metoda temperaturii bazale* propusă de Van de Valda şi Palmer recomandă întreruperea contactului sexual cu 2 zile înainte de punctul maxim termic şi alte două zile după acest punct, deci după producerea ovulaţiei, constatată de curba termică.

Asocierea metodei Ogino-Knaus cu a temperaturii bazale poate să dea cele mai bune rezultate.

3. *Metoda coitului întrerupt*, foarte veche, constă în ejacularea în afara vaginului, procentul de eşec este de 10–20%, acceptabilitatea fiind mediocră.

b. Spermicidele, preparate sub formă de ovule, paste, creme, gel, tablete, se introduc în vagin înainte de contact. Inocuitatea este totală, dar fiabilitatea este mediocră, fiind rezervate doar pentru perioadele foarte scurte (în postpartum).

c. Metoda toaletei vaginale constă în lavagii vaginale imediat după contact sexual, folosindu-se soluţii uşor acide sau apa de robinet. Îndepărtarea imediată a lichidului spermatic din vagin micşorează enorm şansa unei sarcini.

d. Contracepţia prin mijloace mecanice

1. Prezervativele feminine sunt reprezentate de obturatoare care introduse în vagin vizează evitarea penetraţiei spermatozoizilor în glera cervicală. Se folosesc întotdeauna ca o pastă spermicidă.

În afară de obturatoare se foloseşte şi capul cervical de diferite forme şi mărimi care se aplică pe col. Deşi au avantajul inocuităţii, fiabilitatea este mediocră (5% riscul de sarcină) ca şi acceptabilitatea.

Prezervativele feminine sunt contraindicate în prolaps genital, vagin strâmt, cistite cu repetiţie.

2. Prezervativele masculine joacă un rol cert în prevenirea maladiilor venerice şi a SIDA, dar impun retragerea rapidă din vagin înainte de detumescenţa penisului. Eficacitatea lor este divers apreciată, reprezentând o metodă de contracepţie corectă pentru perioada tranzitorie sau în caz de contraindicaţie. Această metodă prezintă însă inconvenientul modificării calităţii raporturilor sexuale.

e. Contracepţia prin dispozitive intrauterine (DIU) sau sterilete. Dispozitivele intrauterine, cunoscute mai ales sub denumirea de sterilete, sunt aparent de diferite forme, care se plasează în interiorul uterului. Modul lor de acţiune este complex şi incomplet elucidat. Acţiunea principală rezidă în modificările endometrului (reacţia enzimatică şi leucocitară), împiedicând nidaţia. Împiedicarea nidaţiei este consecinţa perturbării sintezei de ADN şi a creşterii activităţii fibrinogenului, ca şi modificările imunologice (212).

DIU sunt din material plastic (sulfat de bariu) pentru a fi opace la razele X), cele mai recente conţinând şi cupru sau argint, care măresc capacitatea lor de acţiune. Ele posedă un fir care, o dată plasat aparatul uterin, permite verificarea prezenţei acestuia şi de a-l retrage când este necesar.

Se estimează că anual 60 de milioane de femei utilizează DIU în lume, explicaţia creşterii regulate a folosirii acestora putând fi inconvenientele altor metode de contracepţie şi realizarea programelor de planificare eficace (211).

Există foarte multe modele: spirala Marqulius, bucla Lippes, dispozitivul Dana-super, dispozitivul 7 cu cupru, dispozitivul T cu cupru, dispozitivul ML (350) (fig. 78).

Din anul 1986 s-a introdus DIU Progestasert, care face parte din noua generaţie de sterilete conţinând 18 mg de progesteron natural. Progesteronul este eliberat în

Scanned with OKEN Scanner

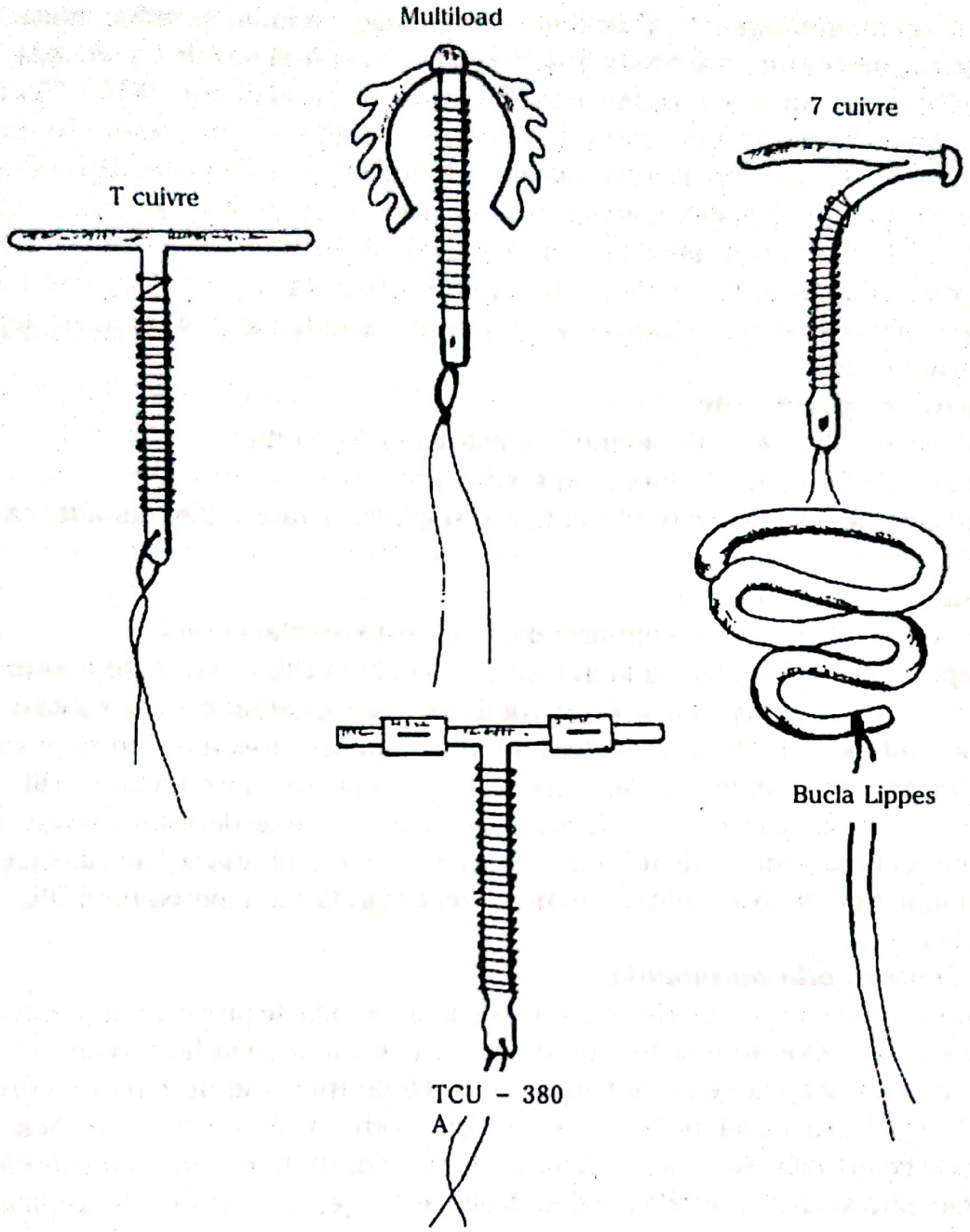


Fig. 78. DIU curent folosite (R. Kleinman, 1989).

fiecare zi în cantităţi infirme, 65 mcg, modificând glera cervicală care devine ostilă spermatozoizilor, aşa cum se întâmplă în a doua parte a ciclului menstrual. Progesteronul modifică endometrul glandelor. Aspectul este asemănător cu cel observat în caz de administrare de estroprogestative. Acest sterilet acţionează nu numai prin efect mecanic, dar şi ca un contraceptiv hormonal cu acţiune locală fără efect sistemic. Datorită progesteronului, acest sterilet diminuează volumul fluxului menstrual cu aproximativ 40% şi scad astfel şi durerile menstruale, deoarece scade nivelul prostaglandinelor F_{2a}. Steriletul se va introduce intrauterin cu toate precauţiile de asepsie şi antisepsie, întotdeauna la debutul unui nou ciclu, deci imediat după terminarea menstruaţiei. Noile generaţii de DIU cu cupru (Gynefix), fixându-se la

nivelul fundului uterin şi fiind flexibile, sunt foarte eficiente şi reduc foarte mult complicaţiile majore ca boala inflamatorie pelvină şi sarcina ectopică. Iată contraindicaţiile absolute şi relative ale DIU după Tehnical Report, WHO, 753/1987.

Contraindicaţii absolute: sarcină, afecţiuni maligne uterine, sângerări uterine nediagnosticate sigur, boala inflamatorie pelviană în puseu acut, boală venerică în ultimele 12 luni, posibilitatea apariţiei unei sarcini ectopice, cavitate uterină neregulată (malformaţii, fibroame), alergie la cupru, boala Wilson.

Contraindicaţii relative: nuliparitate, anemie, metroragii, risc infecţios (partener multiplu, viaţă dezordonată), dismenoree, risc de bacteriemie (boli valvulare, terapie imunosupresivă).

Incidente şi accidente

– creşterea duratei şi abundenţei menstruaţiei, frecvente;

– expulzia DIU în 6–8% din cazuri survine precoce;

– accidente infecţioase (endometrite şi salpingite), rare 1–2% (dar adesea sunt grave);

– sarcina, 1–3% din cazuri;

– perforaţia uterină, excepţională dacă DIU este montat corect.

Supravegherea. Consultaţia înainte de montarea DIU, o vizită de control la 6 săptămâni şi apoi consultaţii la 6 luni vor fi efectuate sistematic. Cu această ocazie se vor verifica: caracterul menstruaţiei, prezenţa sau absenţa durerii, volumul uterului, aspectul limpede al glerei cervicale, prezenţa sau absenţa firului DIU.

Tot cu această ocazie se vor efectua şi frotiuri vaginale de depistare a cancerului şi examinarea sânilor. Steriletele cu fir de cupru se vor schimba la 2 ani, iar celelalte la 3–4 luni. Recent însă, autorii americani recomandă menţinerea unui DIU chiar până la 7 ani.

f. Contracepţia hormonală

Contracepţia hormonală feminină reprezintă metoda de prevenire a sarcinii prin folosirea steroizilor administraţi pe diverse căi. Contracepţia hormonală este, în prezent, contracepţia cea mai fiabilă, peste 60 de milioane de femei recurgând anual pe glob la această metodă. Contracepţia hormonală este de mare eficacitate (indicele Pearl), rata eşecurilor nedepăşind 0,2 sarcini/100 femei/an. Alături de efectul contraceptiv, această metodă prezintă şi alte avantaje, care nu sunt de neglijat.

Se consideră că incidenţa cancerului mamar, ovarian şi endometrial, se reduce mult la femeile care folosesc contracepţia orală timp de 5 ani sau mai mult. Într-adevăr, numărul cazurilor de cancer prevenite anual ar fi, de exemplu, numai în SUA, de 2 000 pentru cel endometrial şi de 1 700 pentru cel ovarian, contracepţia hormonală evitând 5 000 de spitalizări anual (449).

Metodele de contracepţie hormonală folosite în prezent sunt variate:

A. contracepţia orală;

B. contracepţia injectabilă;

C. implantele subdermice;

D. dispozitivele intravaginale sau dispozitivele intrauterine, care conţin progestative sau estroprogestative.

Contraceptivele orale se împart în două mari grupe:

I. contraceptivele orale combinate (COC), care asociază o componentă estrogenică şi una progestativă (estroprogestativele):

II. contraceptivele orale care conţin doar o doză mică de progestativ, fără estrogeni, fiind o alternativă la COC, în cazurile de contraindicaţii la folosirea estrogenilor.

1. Contracepţia hormonală orală

Contracepţia hormonală orală se bazează pe folosirea estroprogestativelor de sinteză sau numai a substanţelor progestative.

• Estroprogestativele. Farmacologie. Compoziţie

Estrogenii care intră în compoziţia contraceptivelor orale. Majoritatea con-traceptivelor combinate orale folosite în prezent conţin **etinilestradiol (EE).** Alt estrogen, **mestranolul,** folosit de Pincus, considerat inventatorul pilulei, în prezent este abandonat.

În prezent, toate contraceptivele orale combinate (COC) conţin un estrogen (E) şi un progesteron (P). De la introducerea pilulei contraceptive, eforturile s-au concentrat asupra îmbunătăţirii componentei progesteronice, componenta estrogenică, etinilestradiolul (EE) rămânând neschimbată de-a lungul anilor. În prezent se realizează studii privind înlocuirea etinilestradiolul în pilula contraceptivă cu estrogeni naturali. După D. Serfaty (2008), trei estrogeni naturali sunt candidaţi potenţiali pentru a înlocui EE în cadrul COC: 17β-estradiolul (E_2), esterul sau valerianat (E_2V) şi estetrolul (E_4), un nou estrogen natural pentru contraceptive. Estetrolul (E_4) este un steroid produs de ficatul fetal uman, fiind de aproximativ 18 ori mai puţin eficace decât EE, astfel că şi efectele adverse ar trebui să fie mai reduse. Există posibilitatea ca E_4 să ofere protecţie împotriva cancerului de sân, fiind clasificat ca un modulator natural selectiv al receptorului pentru estrogen (435).

În prezent, se studiază diferite combinaţii între estrogeni naturali şi progestative pentru COC:

– combinaţia Dienogest + E_2V, în formă quadrifazică (Qlaira, Bayer Schering Pharma), care s-a demonstrat că inhibă eficient ovulaţia (Endrikat şi colab., 2008);

– combinaţia Drospirenonă + E_2, studiată atât în forma monofazică, cât şi în cea trifazică în Germania;

– combinaţia Nomegestrel acetat + 17 β-estradiol studiată în forma monofazică (Schering-Plough şi Theramex);

– combinaţia Desogestrel + Estretol (E_4) – studiată de Pantarhei Bioscience.

Justificarea utilizării estrogenilor naturali este dată de presupunerea că aceştia ar trebui să aibă un efect trombogen mai redus decât un estrogen sintetic şi un risc mai redus de apariţie a cancerului de sân. Avantajele acestor COC conţinând estrogeni naturali pot fi interacţiunea scăzută cu funcţia hepatică şi incidenţa mai mică a bolilor cardiovasculare.

Alt potenţial avantaj al acestor pilule care conţin estrogeni naturali este folosirea lor nu numai în scop contraceptiv, dar şi ca THS în cadrul premenopauzei şi menopauzei (286; 368)

Progestativele. În prezent, majoritatea contraceptivelor orale conţin progestative care sunt derivate de 19-nortestosteron. Există o singură excepţie, şi anume

Scanned with OKEN Scanner

preparatul Diane (folosit şi în scop contraceptiv), care este o combinaţie între un estrogen şi un antiandrogen, ciproteronul acetat. Derivaţii de 19-nortestosteron din compoziţia contraceptivelor orale sunt:

– din prima generaţie: norethisteron (norethindron), norethisteron acetat, lynestrenol, ethinodiol diacetat;

– a doua generaţie: norgestrol şi levonorgestrel, norethinodren;

– a treia generaţie: derivatele de levonorgestrel (gonani): norgestimate, desogestrel şi gestodene.

Progestativele de ultimă generaţie au apărut din necesitatea de a creşte efectele progestative şi antigonadotrope, reducând cât mai mult efectul androgenic al celor din prima şi a doua generaţie. Recent s-a constatat însă că rata trombembolismului venos este crescută în cazul folosirii estroprogestativelor din ultima generaţie. Adevărul este însă că sunt necesare încă studii suplimentare pentru precizarea acestui aspect, studiile de până acum neluând în considerare factori de risc asociaţi, nefăcând o selecţie riguroasă a cazurilor.

În ultimul timp au fost sintetizate noi progestative, noi progestogeni sau progestine. Progestativele, progesteronii sau progestinele includ atât progesteronul natural, secretat de ovare şi placentă, cât şi steroizii care imită acţiunile progesteronului endogen. Noile progestine au fost destinate să se lege specific de receptorii progesteronului şi nu de alţi receptori steroidieni pentru a evita efectele secundare estrogenice sau glucocorticoide.

În ultimul deceniu au fost sintetizate mai multe progestine noi, pentru utilizarea lor atât în terapiile contraceptive, cât şi hormonale de substituţie.

Dienogest, *Drospirenonă*, *Trimegeston*, *Nestoron*, *Nomegestrel acetat* se consideră că sunt progestine „noi", deoarece au intrat de curând în arsenalul terapeutic, iar altele sunt în curs de dezvoltare.

Dienogest (DNG) este înrudit structural cu familia noretindrolului, dar acţionează ca un antiandrogen, având 40% din potenţa ciproteron-acetatului, cel mai puternic antiandrogen.

DNG diferă ca structură de noretindron, prin faptul că are un grup cianometil în locul unuia etinil la C-17 şi prin adaosul unei duble legături între C-9 şi C-10. Când DNG este combinat cu etinilestradiolul (EE), 30 μg EE + 2 mg DNG (contraceptivul oral Valette), combinaţia este un COC foarte eficace.

Drospirenona (DRSP) este o progestină antimineralocorticoidă, afinitatea sa pentru receptorii mineralocorticoizi fiind de aproape cinci ori mai mare decât cea a aldosteronului. Totodată, are şi acţiune androgenică, potenţa sa fiind de aproximativ 30% din cea a ciproteron-acetatului, cea mai puternică progestină antiandrogenică. DRSP are structura chimică de bază cu 19 atomi de carbon, ca şi androstanul, conţinând două grupuri metilen, ataşate la C-6 şi C-7, respectiv C-15 şi C-16. În plus, la C-17 este ataşat un grup carbolactonă. Având proprietăţi farmacodinamice foarte apropiate de progesteron, DRSP intră în compoziţia unor COC eficiente, ca Yasmin (EE 30 μg + DRSP 3 mg) (Bayer Schering Pharma), Yasminelle (20 μg + DRSP 3 mg) sau în preparatul de substituţie hormonală în combinaţie cu estradiolul (E_2 1 mg + DRSP 2 mg – Angeliq).

Scanned with OKEN Scanner

Unul dintre principalele avantaje ale DRSP este activitatea sa antimineralocorticoidă, deoarece contracarează efectul estrogenic puternic al estradiolului oral asupra angiotensinogenului în ficat, ceea ce conduce la creşterea aldosteronului şi la retenţia de apă şi săruri.

Trimegeston (TMG) una din cele mai puternice progestine din grupul noilor progestogene, nu este folosit în prezent în contraceptive. Acest lucru este valabil şi pentru *Nestoron* (NES), o altă progestină din noua generaţie. Ca şi NES, TMG sunt substanţele cele mai adecvate pentru hormonoterapia transdermică. Ambele progestine sunt moleculele cele mai potente care s-au dovedit a fi active în doze foarte reduse. În sfârşit, ultimul dintre noii progesteroni, *Nomegestrel acetat* (NOMAC) are un efect antiandrogenic parţial, de 20 de ori mai slab decât al ciproteron acetatului.

Utilizat în implante contraceptive în doze reduse, s-a dovedit a fi eficace în prevenirea sarcinii, iar în combinaţie cu E_2 se preconizează a intra în compoziţia unui nou COC (284).

Toţi aceşti progesteroni noi, toate aceste progestine, pot completa clasificarea COC făcută de Ronald Kleinmann în funcţie de tipul de progestativ care intră în compoziţia pilulei. În această listă poate intra şi un alt COC, recent apărut, Belara, care are în compoziţie 2 mg chlormadinone acetat şi 30 μg EE.

Clasificarea contraceptivelor orale combinate (COC)

În funcţie de doza de estrogeni conţinută, COC se împart în:

– COC normodozate, care conţin 50 mcg (0,05 mg) etinilestradiol/pilulă;

– COC minidozate, care conţin 20–35 mcg etinilestradiol/pilulă.

În funcţie de conţinutul lor, COC se împart în:

– *monofazice*, în care estrogenul şi progesteronul se află în cantitate constantă în compoziţia tuturor comprimatelor; COC monofazice sunt estroprogestativele cele mai folosite în practica medicală;

– *multifazice*: bifazice sau trifazice, cu două, respectiv trei concentraţii diferite de estrogeni şi/sau progestativ pe parcursul unui ciclu sau chiar quadrifazice. Contraceptivele secvenţiale ar fi o altă categorie de contraceptive orale, care are în compoziţia primelor şase comprimate doar estrogenul, iar în urmatoarele 15, la estrogen se asociază un progestativ. În prezent, folosirea lor a fost însă abandonată în multe ţări.

Cea mai cuprinzătoare clasificare, cu denumirea şi compoziţia COC existente în prezent pe plan mondial, aparţine lui Ronald Kleinmann (1988). În această clasificare, COC se împart în şase mari grupe, în funcţie de tipul de progestativ care intră în compoziţia pilulei. Bineînţeles, această listă rămâne deschisă produselor noi care vor fi autorizate să intre în arsenalul terapeutic (325).

Unele dintre aceste COC au ieşit din uz, dar pentru a avea o imagine de ansamblu asupra tuturor acestor produse farmaceutice şi având în vedere că este cea mai cuprinzătoare clasificarea făcută până în prezent, a fost menţinută această listă. Bineînţeles, această listă rămâne deschisă produselor noi care au apărut deja sau pentru cele care vor fi autorizate să intre în arsenalul terapeutic (325).

Scanned with OKEN Scanner

Mod de acţiune. Contraceptivele orale acţionează la trei niveluri:

a. asupra axului hipotalamo-hipofizar, blocând eliberarea gonadotropinelor. Ele suprimă peak-ul de LH, de unde şi blocarea ovulaţiei;

b. asupra endometrului, antrenând o atrofie a acestuia, improprie nidaţiei;

c. asupra glerei cervicale, care este modificată, devenind opacă, împiedicând astfel ascensiunea spermatozoizilor (estroprogestativele cu acţiune predominant progestativă) (fig. 79).

Recent, s-a stabilit că există o cale opioidergică, cu rol în medierea inhibării axului hipotalamo-hipofizaro-ovarian de către contraceptivele orale.

Clasificare contraceptivelor orale combinate (Ronald Kleinmann)

Compoziţie		Denumire comercială
Estrogeni (micrograme)	Progestative (micrograme)	
Grupa: Norgestimat ethinylestradiol 35	Norgestimat 250	Cilest
• Grupa B: Gestodene ethinylestradiol 30	Gestodene 75	Femodene, Femodene ED, Femodeen, Minulet, Femovan, Ginoden, Gynera, Gynovin, Minulette, Myvlar
• Grupa C: Desogestrel ethinylestradiol 30	Desogestrel 150	Desolett, Frilavon, Marvelon, Marviol, Microdiol, Planum, Practil, Prevenon, Varnoline
Ethinylestradiol 20	Desogestrel 150	Marcilon, Myralon
• Grupa D: Levonorgestrel ethinylestradiol 50 Ethinylestradiol 50 Levonorgestrel 125	Levonorgestrel 250	Anfertil, Anulit, Contraceptiv HD, Denoval, D-Norginor, Duoluton, Duotone, Euginon, Eugynon 0,25, Eugynon, Eugynon 50, Eugynona, Evanor, Evanord, Femenal, Follinet, Follinyl, Control, Gravistat 250, Mithuri, Mithuri Red, Monovar, Neogentrol 250/50, Neogynon, Neogynona, Neo-Primovlar, Neovlar, Noral, Nordiol, Norginor, Normanor, Novogyn, Novogynon, Ovadon, Ovidon, Ovlar, Ovoplex, Ovral, Ovral 0,25, Ovran, Pil KB, Planovar, Primovlar, Primovlar 50, Stediril, Stediril D
Ethinylestradiol 30	Levonorgestrel 250	Combination 5, Eugynon 30, Nordiol 30, Ovran 30, Primovlar 30
Ethinylestradiol 30	Levonorgestrel 150	Ciclo, Contraceptiv LD, Egogyn, Follimin, Gynytrol, Levlen, LO-Femenal, Lo-Gentrol, Lo-Ovral, Microginon, Microgyn, Microgynon 30, Microvlar, Minidril, Minigynon 30, Minivlar, Min-Ovral, Mithuri Green, Neo-Gentrol 150/30, Neomonovar, Neovletta, Nordet, Nordette 150/30, Ovoplex 30/150, Ovoplexin, Ovral L, Ovranet, Ovranette, Rigevidon, Stediril-D 150/30, Stediril-M, Suginor
Formule trifazice Ethinylestradiol 30 Ethinylestradiol 40 Ethinylestradiol 30	Levonorgestrel 50 Levonorgestrel 75 Levonorgestrel 125	Fironetta, Logynon, Logynon ED, Tiagynon, Triciclor, Trigynon, Trikvilar, Tri-Levlen, Trinordiol, Trionetta, Triphasil, Triquilar ED, Trisiston, Triviclor
• Grupa E.1.: Norethisteron Ethinylestradiol 50 norethisteron 1000		Alovan, Anovulatorio MK, Arona, Non-Ovlon, Norlesterire, Ovcon 50

Compoziţie		Denumire comercială
• Grupa E.4.: Lynestrenol ethinylestradiol 37,5		Lynestrenol 750
Mestranol 50 norethisteron 1000		Anogenil, Combiginor, Conceplan, Conlumin, Floril, Genoral + 50, Gulaf, Maya, Mithuri Blue, Nor-50, Norethin 150, Norfor, Noriday, Noriday 1+50, Norimin, Norinyl, Norinyl-1, Norinyl 1/28, Norinyl 1/50, Norinyl 1+50, Norit, Novulon 1/50, Orthonett, Orthonett 1/50, Ortho-Novin, Orthonovin 1/50, Ortho-Novum, Orthonovum 1/50, Ortho-Novum 1+50, Perle, Plan Mite, Regovar, Regovar 50, Ultra-Novulane
Ethinylestradiol 35 norethisteron 1000		Brevicon 1+35, Brevinor 1, Genora 1+35, Gynex 1/35 E, Nelova 1+35 E, Neocon, Neocon 1/35, Neo-Norinyl, Neorethin 1/35, Norimin, Norinyl 1+35, Norquest-Fe, Ortho 1+35, Ortho-Novum 1+35, Ortho-Novum 1/35, Ovismen, Ovysmen, Ovysmen 1/35
Ethinylestradiol 35 norethisteron 500		Brevicon, Brevinor, Conceplan Mite, Gynex 0,5/35 E, Micro Plan, Moda Con, Modacon, Modicon, Nelova 0,5/35E, Neo-Ovapausine, Nilocon, Norminest-Fe, Orthonett-Novum, Ovacon, Ovysmen, Ovysmen 0,5/35, Perle LD
Formule bifazice Ethinylestradiol 35 Ethinylestradiol 35	Norethisteron 500 Norethisteron 1000	Binovum, Ortho 10/11, Ortho-Novum 10/11
Formule trifazice Ethinylestradiol 35 Ethinylestradiol 35 Ethinylestradiol 35	Norethisteron 500 Norethisteron 700 Norethisteron 1000	Ortho 777, Ortho-Novum 777, Triella TriNovum, TriNovum ED
Ethinylestradiol 35 Ethinylestradiol 35 Ethinylestradiol 35	Norethisteron 500 Norethisteron 1000 Norethisteron 500	Synfase, Synfasic, Synphase, Synphasec, Synphasic, Tri-Norinyl
• Grupa E2: Noethisteron acetat ethinylestradiol 50	Norethisteron acetat 1000	Anovlar, Anovlar 1 mg, Anovulatorio, Berligest, Celapil, Estrinor, Gynophase, Logest 1/50, Milli-Anovlar, Minovlar, Minovlar ED, Nodiol, Non-Ovlon, Norit, Norlestrin 1 mg, Norlestrin 1/50, Norlestrin Fe 1 mg, Orlest, Orlest 21, Orlest 1 mg, Prolestrin, Rosanil, Zorane 1/50.
Ethinylestradiol 30	Norethisteron acetat 1500	Loestrin 30, Loestrin 1,5/30, Loestrin Fe 1,5/30, Logest 1,5/30, Ministril-30, Zorane 1,5/30
Ethinylestradiol 30	Norethisteron acetat 1000	Econ 30, Econ Mite, Milli-Anovlar, Trentovlane
Ethinylestradiol 20	Norethisteron acetat 1000	Loestrin, Loestrin 20, Loestrin 1/20, Loestrin Fe 1/20, Lostrin 1/20, Ministril-20, Ministril 1/20, Nogest, Zorane 1/20
• Grupa E.3: Ethynodiol diacetat Ethinylestradiol 30	Ethynodiol diacetat 2000	Conova, Conova 30, Demulen 30
• Grupa E.4.: Lynestrenol ethinylestradiol 37,5	Lynestrenol 750	Ginotex, Lyndiol 0,75, Micro-Ovostat, Minilyndiol, Minipregnon, Ministat, Ovamezzo, Ovoresta M, Ovoresta micro, Ovostat micro, Pregnon, Restovar

Scanned with OKEN Scanner

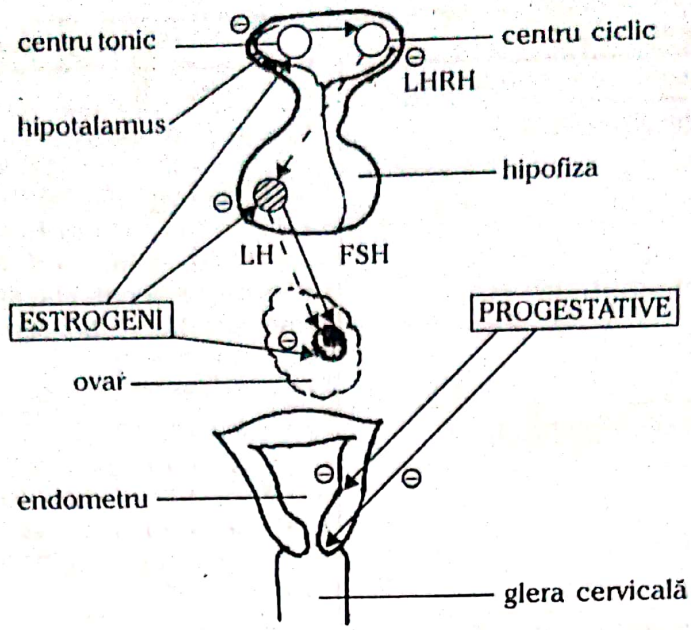


Fig. 79. Modul de acţiune a estroprogestativelor (după I. Lansac, P. Lecompte).

Efectele COC combinate

Efectele metabolice generale se datorează atât estrogenului, cât şi progestativelor:

– creşterea lipidelor serice totale, scăderea HDL şi creşterea LDL-colesterolului, efectele asupra lipidelor fiind datorate componentei progestative;

– creşterea nivelului unora din proteinele plasmatice, cum sunt o parte din factorii coagulării şi componentele sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Hipercoagulabilitatea şi complicaţiile cardiovasculare se datorează componenţei estrogenice a COC;

– scăderea toleranţei la glucoză şi retenţie hidrosalină (96).

Efecte secundare. Efectele secundare cel mai frecvent întâlnite sunt: greţuri, vărsături, cefalee, leucoree, tensiunea sânilor (datorate componenţei estrogenice), oligomenoree, amenoree sau hemoragii (datorate progestativului, care induce o atrofie a endometrului).

Soluţia în caz de apariţie a amenoreii sau hemoragiilor este recurgerea la un preparat care conţine o cantitate mai mare de estrogeni (normodozat). Alte efecte secundare frecvente sunt pigmentarea (cloasma), depresia, modificarea libidoului etc.

Efecte secundare mai rar întâlnite: amenoree secundară rezistentă la tratament (sterilitate), hirsutism, perturbarea funcţiilor hepatice, adenoame benigne (hepatoame), creşterea incidenţei HTA, trombembolii, accidente vasculare cerebrale, infarcte miocardice.

În cazul fumătoarelor, în special la cele de peste 35 de ani, riscul deceselor prin infarct miocardic se multiplică de peste 5–6 ori.

Interferenţe medicamentoase. Efectul contraceptiv al COC poate fi diminuat prin interferenţe medicamentoase. Aceste interferenţe medicamentoase sunt posibile cu antibiotice de tipul rifampicinei, cloramfenicolului, cu griseofulvină, fenilbutazonă, barbiturice sau anticonvulsivante de tip fenitoinic.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţiile COC

După Robert Hatcher şi colab., anumite situaţii fac din COC cea mai bună opţiune:
– adolescente şi femei tinere active sexual;
– femei multipare;
– cupluri care folosesc contracepţia pentru spaţierea naşterilor;
– femei care nu alăptează postpartum;
– necesitatea unei metode reversibile de contracepţie pentru o perioadă mai lungă sau mai scurtă;
– femei cu endometrioză, la care sarcina este contraindicată încă;
– contracepţie postcoitală;
– contracepţie imediat postabortum;
– acnee;
– menstruaţii abundente, dureroase sau neregulate, şi anxietate în timpul menstruaţiei;
– istoric familial de cancer ovarian;
– experienţă anterioară de folosire corectă a pilulelor.

Contraindicaţii

În prezent există tendinţa de a se renunţa la clasificarea strictă a contraindicaţiilor în absolute şi relative, iar unii autori, ca Robert Hatcher şi colab. (1996), înlocuiesc termenul de „contraindicaţii" cu cel de „precauţii". Acest lucru se datorează folosirii pe scară largă a pilulelor conţinând doze de hormoni mai mici decât anterior, precum şi rezultatelor ultimelor studii referitoare la efectele adverse şi complicaţiile posibile asociate cu folosirea COC minidozate. Linia de demarcaţie s-ar situa între condiţiile care impun abţinerea clinicianului de la a prescrie COC şi condiţiile care impun prudenţă în folosirea COC (330).

a. Condiţii care impun abţinerea de la prescrierea COC:
– sarcină confirmată sau suspicionată;
– tromboflebite sau boli tromboembolice actuale sau în antecedente;
– accidente cerebrovasculare actuale sau în antecedente;
– coronaropatii sau boli ischemice cardiace actuale sau în antecedente;
– diabet zaharat insulinodependent cu complicaţii vasculare;
– cancer mamar diagnosticat sau puternic suspicionat sau istoric de cancer mamar;
– neoplazie estrogendependentă diagnosticată sau puternic suspicionată sau istoric de acest tip;
– adenom hepatic benign sau cancer hepatic sau istoric de acest tip;
– afecţiuni hepatice acute actuale sau afecţiuni hepatice cronice (de reţinut că după hepatita virală acută, COC poate fi utilizată la 3 luni după normalizarea teştelor).

b. Condiţii care impun prudenţa şi monitorizarea atentă a efectelor adverse în cazul folosirii sau luării în considerare a folosirii COC:
– mari fumătoare (15 sau mai multe ţigări/zi) în vârstă de 35 de ani sau mai mult;
– migrenă cu debut după iniţierea COC;
– HTA cu valori constant crescute la trei vizite diferite;
– diabet zaharat fără complicaţii vasculare, istoric de diabet gestaţional;
– intervenţii chirurgicale majore, necesitând imobilizarea prelungită, programate în următoarele 4 săptămâni;

Scanned with OKEN Scanner

– sângerări anormale vaginale, uterine, nediagnosticate;
– drepanocitoză;
– alăptare;
– patologie biliară simptomatică;
– hiperbilirubinemie congenitală;
– vârstă peste 50 de ani;
– condiţii care fac probabilă folosirea dificilă şi incorectă a COC (alcoolism, retard mintal etc.);
– istoric familial de hiperlipidemie şi de deces al unui părinte sau frate/soră datorită unui infarct miocardic sub vârsta de 50 de ani (174).

Efectul carcinogenetic posibil a fost subliniat în unele lucrări de specialitate, dar rezultatele sunt contradictorii. Posibilitatea creşterii riscurilor remarcate în unele studii sunt prea mici pentru a depăşi avantajele folosirii acestora. Mai mult, în cazul folosirii COC, este subliniată protecţia împotriva riscului cancerului de ovar sau de endometru.

Modul de utilizare a COC

Atât COC normodozate (care conţin 0,050 mg etinilestradiol), cât şi cele minidozate (cu 0,035 mg etinilestradiol sau mai puţin) se prescriu în primele 5 zile ale menstruaţiei, de preferinţă în prima zi. COC normodozate vor fi administrate nu mai târziu de ziua a 5-a, iar cele minidozate, cel mai târziu din ziua a 3-a. La ambele tipuri de pilule, se foloseşte aceeaşi schemă: 21 de zile administrare zilnică a unei pilule, urmate de 7 zile pauză. Dacă se folosesc preparate cu 28 de pilule, nu se mai face pauză de 7 zile, ci se continuă imediat cu placheta următoare. Pilula se administrează zilnic, de preferat în acelaşi moment al zilei. În cazul plachetelor cu 21 de comprimate, hemoragia de privaţie survine la 2–5 zile după ce s-a administrat ultima pilulă.

Dacă se folosesc plachete cu 28 de comprimate, hemoragia de privaţie apare pe perioada ultimelor 7 pilule inactive (ultimele 7 pilule neconţinând hormoni). Dacă o pilulă este omisă, se va lua cel mai târziu a doua zi, înaintea administrării pilulei următoare, eşecurile fiind strâns legate de omiterea administrării.

Cât priveşte alegerea pilulei, trebuie utilizate COC care conţin cea mai mică doză eficace de estrogen şi progestativ. Se recomandă să se înceapă cu un preparat monofazic care conţine 30–35 mcg estrogen, medicul trebuind să aibă la dispoziţie mai multe tipuri de COC. Tipul pilulei sau dozajul se vor schimba numai dacă apar efecte secundare suficient de intense.

În prezent, câştigă teren o nouă tendinţă, o nouă opţiune privind modul de utilizare a COC – *contracepţia hormonală continuă*. Date recente demonstrează că modalitatea de administrare continuă a contraceptivelor orale este tot mai acceptată de paciente. Totodată, COC oferă şi o mai bună supresie a ovulaţiei, şi corectează dereglările menstruaţiei, comparativ cu modalitatea de administrare hormonală cu interval liber. Prin această modalitate de administrare, femeile beneficiază atât de reducerea numărului de zile de sângerare, cât şi de reducerea efectelor secundare.

Iniţial, schema de administrare 21/7 a fost imaginată pentru a simula un ciclu menstrual spontan de 28 zile. După mai mult de 40 de ani de utilizare, au fost puse la punct noi opţiuni cu privire la numărul de zile de sângerare. În funcţie de opţiunea pacientei de a sângera o dată pe lună, o dată la 3 luni, sau niciodată, se poate

Scanned with OKEN Scanner

recomanda un anumit mod de administrare COC. O schema 24/4 scurtează perioada de 7 zile fără administrare hormonală, la 4 zile, ceea ce oferă o inhibiţie pituitar-ovariană mai mare, reducând riscul de ovulaţie, de formare a chisturilor ovariene şi de apariţie a simptomelor de privare hormonală (412). Extinderea intervalului de 3 săptămâni de administrare a COC la 6, 9, 12 sau mai mult, este din ce în ce mi mult folosită de paciente, amenoreea fiind avantajul major al administrării continue a contraceptivelor. Contracepţia hormonală continuă, care a eliminat intervalul liber, este prescrisă de peste 10 ani, iniţial constând în administrarea de progesteron injectabil. Administrarea continuă de progesteron este disponibilă pe mai multe căi: orală, injectabilă, implanturi şi DIU. Scurtarea intervalului cu lipsa de administrare hormonală, extinderea perioadei de administrare a COC, adăugarea estrogenului la schema standard 21/7, reprezintă tot atâtea strategii eficiente care produc o supresie ovariană puternică (412).

Supravegherea contracepţiei orale

Supravegherea contracepţiei orale trebuie să fie strictă. Încă de la prima consultaţie, este important să se facă un examen genital complet (interesând în special antecedentele, greutatea, cordul, tensiunea arterială), un examen ginecologic minuţios (sân, frotiuri vaginale, starea uterului şi anexelor), ca şi un bilanţ metabolic, dozând:

– glicemia;
– colesterolul;
– lipidele şi trigliceridele.

Cu această ocazie, se vor aprecia şi factorii de risc: o tensiune arterială la limită, antecedente familiale de maladii metabolice, obezitate, insistând şi asupra rolului nefast al unei intoxicaţii tabagice. O consultaţie la 3 luni după prima prescriere permite aprecierea toleranţei pilulei. Apoi, supravegherea va fi anuală, cu examen clinic şi frotiuri vaginale, iar controlul glicemiei şi lipidograma se fac aproximativ la 2 ani.

Contracepţia orală în situaţii speciale

Contracepţia de urgenţă sau contracepţia postcoitală, cunoscută şi sub denumirea improprie de „pilula de a doua zi", are ca scop prevenirea unei sarcini nedorite după un contact sexual neprotejat. Indicaţiile metodei sunt un raport sexual neprotejat, eşuarea unei metode contraceptive sau unele situatii speciale (viol, incest, abuz sexual pe handicap mental etc.).

Preparatele hormonale folosite în contracepţia de urgenţă sunt:

1. etinilestradiolul, 5 mg/zi – timp de 5 zile, administrat în primele 72 de ore după contactul sexual neprotejat;

2. regimul, schema „Yuzpe", constând din administrarea de preparate combinate estroprogestative, este cel mai folosit. Regimul „Yuzpe" constă din administrarea a 2 tablete de contraceptiv, conţinând fiecare 2 mg levonorgestrel sau 2 mg norgestrel şi 0,2 mg etinilestradiol. Se administrează 2 comprimate la un interval de 12 ore, tratamentul fiind iniţiat la 72 de ore de la un act sexual neprotejat;

3. preparate care conţin numai progestative, administrate în diferite scheme:

– Levonorgestrel, 0,45 mg, doza fiind repetată după 12 ore;

Scanned with OKEN Scanner

– Postinor (Ungaria), care conţine 0,375 mg levonorgestrel, 1 comprimat per os imediat după actul sexual neprotejat, dar nu mai frecvent de 4 cp/lună. De notat că Postinorul este foarte folosit în Europa de Est. Escapelle este un contraceptiv de urgenţă în doză unică, ce conţine levonorgestrel 1,5 mg. Administrarea unică – 1 comprimat, evită erorile apărute din administrarea metodelor utilizate până în prezent. Administrat în primele 72 ore de la contactul sexual neprotejat, Escapelle înlătură riscul de sarcină în proporţie de 84% – eficienţă mai mare fiind în primele 24 ore, 95%.

Faţă de protocolul YUZPE, efectele secundare (greţuri, vărsături, cefalee, tulburări menstruale) sunt mult mai reduse.

Este de recomandat ca, înaintea administrării preparatelor hormonale pentru contracepţia de urgenţă, să se prescrie o tabletă de Emetiral sau Torecan, per os, pentru prevenirea vărsăturilor. De notat că viitorul contracepţiei de urgenţă este rezervat antiprogestativelor de tipul mifepristonului (Ru 486).

În sfârşit, o alternativă nehormonală a contracepţiei de urgenţă, este inserţia unui sterilet în primele 5 zile de la contactul sexual neprotejat.

COC în perioada de lactaţie. În perioada de lactaţie se vor evita COC până la 6 luni după naştere sau până la ablactare, dacă aceasta are loc mai devreme. Se preferă contraceptivelor hormonale exclusiv progesteronice (CEP).

COC la adolescente. Particularităţile contraceptive la adolescente sunt legate de caracteristicile anatomo-fiziologice ale adolescentei, de efectul contraceptiv asupra organismului adolescentei şi de efectul asupra axului hipotalamo-hipofizar-ovarian (272).

Caracteristicile anatomo-fiziologice ale adolescentei, vârsta adolescentelor trebuie corelate cu starea de dezvoltare şi maturizare a tractului genital, în special cu dezvoltarea psihosomatică în general. Ciclurile sunt anovulatorii, primele menstruaţii sunt neregulate, atât ca timp, cât şi cantitativ, faza luteală este micşorată. Menstruaţia devine regulată după minimum doi ani de la apariţia menarhei, iar ciclurile devin ovulatorii în 70% din cazuri după 17-18 ani.

Sistemul nervos central şi adenohipifiza nu şi-au definit maturitatea, ca şi dezvoltarea organelor genitale (epiteliul este fragil, uterul este infantil în unele cazuri). De asemenea, în unele cazuri, creşterea staturală nu este terminată.

Efectul contraceptiv asupra organismului adolescentei

De mare importanţă este efectul estrogenilor, care determină o scădere sau chiar o oprire a creşterii staturale prin stimularea somatomedinei şi mai puţin prin închiderea cartilajelor epifizare. Deoarece s-a demonstrat că doza de estrogeni din pilulă este de 10 ori mai mică decât doza de estrogeni care poate opri creşterea, părerile în această privinţă sunt împărţite. Alt aspect este faptul că la vârsta când adolescenta îşi începe viaţa sexuală, frecvent la 2 ani după menarhă, creşterea staturală este deja terminată sau este în ultima ei fază.

Efectul asupra axului hipotalamo-ovarian

Studii statistice şi dozarea hormonală au arătat modificări la lotul care a folosit mijloace contraceptive faţă de lotul martor. Componentele hormonale ale pilulei, în special estrogenii, nu interferă cu maturarea axului hipotalamo-hipofizo-ovarian, neavând efecte negative asupra funcţionalităţii acestuia (272).

Scanned with OKEN Scanner

Cât priveşte contraindicaţiile contracepţiei hormonale la adolescente, acestea sunt:

– disfuncţia hepatică, riscul trombogen la tinere cu deficienţa factorului V Leiden, a proteinei S, C sau a protrombinei I;
– prezenţa migrenelor cu semne de focar neurologic;
– LES cu anticorpi antifosfolipidici;
– insuficienţa cardiacă.

În toate aceste cazuri, se recomandă folosirea contraceptivelor orale fără estrogeni, doar contraceptive care conţin exclusiv progesteron. De notat că la adolescentele la care nu s-au instalat ciclurile menstruale ovulatorii nu se recomandă contracepţia hormonală (286).

În general, contraindicaţiile COC la această grupă de vârstă sunt foarte rare, adolescentele fiind sănătoase, iar bolile cronice fiindt o raritate.

Fără îndoială, efectele beneficie ale contracepţiei hormonale specifice în cazul adolescentelor, sunt numeroase:

– corectează menstruaţiile neregulate;
– reduce dismenoreea şi sindromul premenstrual;
– reduce menoragiile;
– reduce chisturile funcţionale de ovar şi salpingitele;
– reduce acneea, seboreea şi pilozitatea excesivă;
– creşte densitatea osoasă (272).

COC la femei care urmează un tratament cu medicamente care interferează cu COC: se va recurge la o contracepţie adiţională.

COC înaintea intervenţiilor chirurgicale. Înaintea intervenţiilor chirurgicale, se recomandă oprirea administrării COC, care va fi reluată, însă, la 4 săptămâni postoperator. Dacă se impune o intervenţie de urgenţă în timpul tratamentului cu COC, se vor administra anticoagulante.

Contracepţia hormonală în premenopauză

La femeile sănătoase şi nefumătoare în preclimax, folosirea COC prezintă o serie de avantaje care nu sunt de neglijat: reducerea sângerărilor menstruale abundente, un ciclu menstrual regulat, protecţie împotriva osteoporozei, protecţie împotriva cancerului ovarian, endometrial şi colorectal, şi în măsură mai mică, diminuarea simptomelor vasomotorii. Nu trebuie neglijat însă nici riscul crescut al infarctului miocardic, al atacului vascular cerebral sau al cancerului de sân.

COC nu sunt singura opţiune, se poate recurge şi la comprimate cu progesteron sau preparate hormonale retard cu progesteron acetat injectabil, implante cu etonogestrel sau DIU cu eliberare LNG (118; 412).

Contraceptivele orale care conţin exclusiv progestative (POP, PEP)

Pilulele orale cu progestativ (POP) sau exclusiv progestative (PEP) sunt contraceptive hormonale orale care nu conţin estrogeni, ci doar o doză mică de progestative (0,3–0,5 mg). Ca mod de acţiune, mecanismul principal îl reprezintă modificările produse la nivelul glerei cervicale.

POP sunt utile în două situaţii particulare, care, de fapt, constituie şi indicaţiile acestora: la femeile care alăptează şi la femeile care nu tolerează componenta estrogenică a COC. Contraindicaţiile POP sunt aceleaşi ca şi ale COC.

Scanned with OKEN Scanner

POP conţin progestogeni din grupul noretisteron, levonorgestrel sau norgestrienon. Cele mai folosite POP sunt progestativele exclusiv microdozate: Exluton – Organon (0,5 mg linestrenol), Microlut – Schering (0,3 mg levonorgestrel), Micronovum-Jansen Cilag (noretisteron 0,35 mg) etc. POP se administrează zilnic, fără pauză între plachete şi fără a se ţine cont de momentul apariţiei menstruaţiei. Deşi prezintă o serie de avantaje (nu influenţează tensiunea arterială, factorii de coagulare şi au un efect neglijabil asupra metabolismului hepatic), eficacitatea contraceptivă este mai mică decât a COC.

La fel, pot antrena, adesea, sângerări prelungite, neregulate. Cât priveşte progestativele macrodozate, de tipul linestrenolului, lutenylului sau surgestonului, acestea se folosesc în scop terapeutic (în metroragii din preclimax) la femei care doresc şi contracepţia. Se prescriu timp de 20 de zile, între ziua a 5-a şi a 25-a a ciclului menstrual.

2. Contracepţia hormonală injectabilă

Contracepţia prin administrarea de progestative injectabile retard, intramusculare, este indicată în situaţiile în care nu se pot aplica alte metode:

– femeile care au contraindicaţii în folosirea estrogenului;

– marile fumătoare;

– când administrarea regulată şi supravegherea administrării este mai dificilă (femei cu nivel sociocultural scăzut, serviciile psihiatrice etc.). Contraindicaţiile sunt cele ale contraceptivelor hormonale în general. Ca mod de acţiune, contracepţia se realizează prin blocarea ovulaţiei sau prin acţiunea asupra glerei şi endometrului.

În practică sunt utilizate două progestative:

– Medroxiprogesteron acetat (DPMA, Depo-Provera) în doză de 150 mg/injecţie, prima injecţie practicându-se în ziua a 5-a din ciclu, iar următoarele din 3 în 3 luni;

– Noristerat enantat (NET-EN, Noristerat, Norigest), conţinând 200 mg/fiolă, prima fiolă administrându-se în primele 5 zile ale ciclului menstrual, iar următoarele 3 fiole la 2–3 luni.

Prezintă dezavantajul că pot antrena tulburări diverse, dintre care cele mai frecvente sunt sângerările minime sau oligomenoreea, motiv pentru care sunt abandonate.

3. Implanturile subdermice

Contracepţia cu implanturi subdermice de tip „Norplant" reprezintă o metodă bazată pe eliberarea lentă şi constantă a unui progestativ (levonorgestrel). Implanturile au o acţiune prelungită (aproximativ 5 ani) şi reversibilă. Progestativul este încorporat în capsule de silastic, introduse în practică de către Horatio Croxatto, în anul 1974, în Chile.

Sistemul Norplant este alcătuit din 6 capsule de silastic, care sunt plasate subdermic, pe feţele externe ale braţelor sau în zona inghinală, sub anestezie locală. Acest sistem reprezintă o opţiune potrivită mai ales pentru femeile care doresc o contracepţie continuă şi pentru cele care preferă o metodă care să nu fie aplicată zilnic şi bineînţeles, pentru cele care nu pot recurge la contraceptive care conţin estrogen (325).

Scanned with OKEN Scanner

4. Contracepţia hormonală prin dispozitive intrauterine sau vaginale

Dispozitive intrauterine (DIU). În anul 1986, în practica medicală s-a introdus DIU Progestasert, care face parte din noua generaţie de sterilete conţinând 18 mg progesteron natural. Progesteronul este eliberat în fiecare zi în cantităţi infime, 65 mcg, modificând glera cervicală, care devine ostilă spermatozoizilor. Acest dispozitiv acţionează nu numai prin efect mecanic, dar şi ca un contraceptiv hormonal cu acţiune locală, fără efect sistemic. Datorită progesteronului, acest DIU diminuează volumul fluxului menstrual cu aproximativ 40%, scăzând astfel şi durerile menstruale prin reducerea nivelului prostaglandinelor $F_2\alpha$. Steriletul se introduce intrauterin, cu toate precauţiile de asepsie şi antisepsie, întotdeauna la debutul unui nou ciclu, deci imediat după terminarea menstruaţiei. În prezent, se utilizează DIU care conţin levonorgestrel, dintre care sistemul MIRENA-LNG-IUT (Schering – **Finlanda**) are o mare eficacitate. Acest sistem întruneşte atât avantajele contracepţiei mecanice obţinute prin DIU, cât şi pe cele ale contracepţiei hormonale progestative de lunga durată.

Dispozitive intravaginale care conţin un estroprogestativ. Inelele vaginale ca Nuvaring (Schering – Plough) folosite în practica medicală eliberează **etonogestrel**, un steroid de sinteză foarte eficace în cazul administrării vaginale, şi etinilestradiol. Aceste inele plasate în vagin chiar de către femeie, sunt menţinute 3 săptămâni, în a 4-a săptămână, când nu sunt folosite, survenind menstruaţia (96).

În sfârşit, un aspect de mare importanţă pentru medicul practician este alegerea unei metode contraceptive în funcţie de vârsta femeii. După John Guillebaud, există „şapte vârste contraceptive ale femeii", pentru fiecare vârstă sugerând şi cea mai indicată metodă:

1. de la naştere la pubertate, prima vârstă contraceptivă: nu sunt necesare metode contraceptive, de mare importanţă este educaţia sexuală făcută de părinţi;

2. de la pubertate la căsătorie, a doua vârstă contraceptivă: alegerea depinde de stabilitatea partenerului, frecvenţa activităţii sexuale, convingerile religioase etc. Este de recomandat ca pilulele să nu fie prescrise decât după vârsta de 16 ani şi după 2 ani de cicluri stabile. Pe lângă COC, până la căsătorie se mai poate recurge şi la metode de barieră sau spermicide;

3. de la căsătorie la primul copil: prima alegere va fi COC, iar înaintea primului copil, se poate recurge la o metodă de barieră;

4. pe perioada alimentaţiei la sân: prima alegere sunt metodele de barieră, urmate de DIU sau, a treia alegere, POP;

5. spaţierea sarcinilor după oprirea lactaţiei: metode de barieră, DIU, POP, sau se recurge la COC, după dorinţă;

6. după naşterea ultimului copil dorit: prima opţiune este DIU, iar alte metode la care se poate recurge sunt metode de barieră, COC, POP, sau injectabile. După vârsta de 40 de ani, în perimenopauza, dacă există tulburări ale ciclului menstrual, se va recurge la administrarea de contraceptive care conţin exclusiv progestative (PEP);

7. familie completă, copii mari şi/sau neacceptarea altor metode: se recomandă sterilizarea feminină sau vasectomie.

Scanned with OKEN Scanner

Iată, pe scurt, un îndreptar pentru administrarea produselor hormonale în terapeutica ginecologică, armă de mare eficacitate, cu condiţia respectării indicaţiilor şi contraindicaţiilor acestora.

II. Contracepţia definitivă

De fapt nu se poate vorbi de o contracepţie, deoarece este ireversibilă.

a. Sterilizarea feminină

Ea se face prin ligatura, rezecţia trompelor, pe cale abdominală sau vaginală sau electrocoagularea prin celioscopie. De subliniat progresele recente în sterilizarea feminină prin efectuarea unei minilaparotomii, trompele fiind obturate printr-o incizie abdominală de 2–5 cm. Minilaparotomia se efectuează sub anestezie locală cu o uşoară sedare, dar intervenţia poate fi dificilă la femei obeze sau dacă trompele sunt imobilizate prin aderenţe pelviene. Sterilizarea feminină trebuie rezervată pentru bolile grave ca nefropatiile, cardiopatiile severe, în caz de utere fragilizate prin intervenţii anterioare sau în caz de intoleranţă la metode de contracepţie clasice la femei, peste 35 de ani.

b. Sterilizarea masculină

Vasectomia – metodă de contracepţie masculină, este o intervenţie simplă şi rapidă, constând din rezecţia canalelor deferente în porţiunea lor interscrotală, astăzi existând şi tehnici de vasectomie nesângerândă.

Canalele deferente sunt în general uşor de identificat, prin palpare, înainte de incizia cutanată, iar scrotul se cicatrizează rapid. De subliniat că literatura recentă discută riscul cancerigen al vasectomiei.

Contracepţia masculină

Pe lângă vasectomie, în prezent, pentru contracepţia masculină se mai poate recurge la:

– injectarea de diverse substanţe în lumenul canalelor deferente;
– plasarea de dispozitive intradeferenţiale (fir de nylon);
– instalarea unui sistem capabil de a închide sau deschide deferentul (microvalve).

Cât priveşte metodele medicamentoase de contracepţie masculină se pot utiliza:

– hormoni androgeni: metiltestosteron, asociat la un progestativ sau un estrogen pe cale orală. Recent s-a propus şi administrarea de agonişti de GnRH asociaţi cu testosteron.

– acetatul de cyproteron, care în doze crescute opreşte spermatogeneza în stadiul de spermatoid, iar în doze uşoare acţionează asupra funcţiei epididimare (108).

Noi concepte şi tendinţe în contracepţia hormonală

Alegerea metodei de contracepţie trebuie să fie la latitudinea cuplului, medicul, după descoperirea eventualelor contraindicaţii, având rolul de a expune avantajele şi inconvenientele fiecărei metode

Scanned with OKEN Scanner

Consultaţiile pentru contracepţie constituie totodată o excelentă ocazie pentru practicarea depistării sistematice a cancerului de sân şi col uterin.

O problemă de mare actualitate este rolul contracepţiei în prevenirea infecţiei cu HIV (SIDA), transmiterea sexuală reprezintă 72–82% din cazurile declarate de SIDA. Dacă participarea heterosexuală este încă scăzută (7%), ea este însă în creştere. Numeroase studii au arătat absenţa contaminării la subiecţii care au raporturi sexuale protejate cu prezervative. Ele împiedică contactul spermei şi secreţiilor cervico-vaginale cu mucoasa partenerului, protejând astfel împotriva unei infecţii cu virusul HIV. Deşi se pot prescrie şi alte metode de contracepţie (spermicidele, ca Nonoxynol sau semicid, ca şi clorura de Benzalkonium sau Farmatex), utilizarea contraceptivelor rămâne esenţială pentru împiedicarea transmiterii virusului.

Medicului care prescrie contracepţia îi revine deci o responsabilitate specială în materie de prevenire a infecţiei cu virusul SIDA (211).

În sfârşit, o altă problemă este viitorul metodelor anticoncepţionale, perspectivele contracepţiei în viitorul apropiat: simplificarea modului de administrare, progestativele pure, produsele antigonadotrope, vaccinul antisarcină (injecţia de anticorpi anti HCG punând însă problema de imunitate şi reversibilitate, iar la bărbat asocierea androgen-progestative sunt numai câteva dintre aspectele care preocupă cercetătorii în prezent.

În prezent, câştigă teren, se conturează tot mai multe noi concepte, noi tendinţe în privinţa contracepţiei orale combinate, folosite în special în Franţa.

Primul concept se referă la alternative pentru înlocuirea etinilestradiolului (EE) prin estrogeni naturali în cadrul COC. Aşa cum arătam mai sus, trei estrogeni naturali sunt candidaţi potenţiali pentru a înlocui EE în cadrul COC: 17β-estradiol (E_2), esterul sau valerianat (E_2V) şi estetrolul, un nou estrogen natural produs de ficatul fetal uman. Avantajele folosirii acestor COC conţinând estrogeni naturali sunt numeroase, dintre care amintim interacţiunea scăzută cu funcţia hepatică, o incidenţă mai mică a bolilor cardiovasculare sau protecţia sânului împotriva cancerului.

Al doilea concept se referă la alegerea unei noi scheme de folosire a pilulelor. În cadrul acestei concepţii, se conturează două tendinţe. Prima se referă la startul rapid şi schimbarea rapidă a administrării COC. Pacienta îşi administrează prima pilulă din pachet chiar în ziua consultaţiei, dacă nu este gravidă. Apoi, va trebui să folosească o altă măsură contraceptivă, împreună cu pilula, cel puţin 7 zile. Principalul avantaj al metodei startului rapid este eliminarea perioadei dintre prescrierea COC şi începerea administrării acestora. Femeile care trec de la o altă metodă contraceptivă la COC pot începe administrarea imediată a COC, urmând indicaţiile metodei startului rapid (368).

A doua tendinţă în cazul alegerii unei noi scheme de folosire a pilulei se referă la scurtarea intervalului pilulă – ciclu extins continuu de COC. Noile COC scad numărul zilelor fără terapie hormonală ale fiecărui ciclu sau cresc perioada dintre intervalele prin terapie hormonală, aşa cum am arătat mai sus. Pentru femei, alegerea pe cont propriu a momentului în care să aibă menstruaţie poate fi noul rol al contracepţiei extinse (368).

Aşa cum se exprimă Continho (2007), medicul trebuie să-şi ajute pacientele care folosesc COC să decidă dacă „să sângereze sau să nu sângereze".

Scanned with OKEN Scanner

Alte posibilităţi ar fi utilizarea antiprogestativelor în scopul de a se preveni acţiunea progesteronului asupra endometrului sau utilizarea unor agenţi în scopul suprimării producţiei pituitare de gonadotropine. La fel, utilizarea de RU-486, o substanţă care blochează competitiv receptorii progesteronici din organismul femeii, în zilele 13–16 după ovulaţie, realizând o blocare a corpului galben cu împingerea blastocitului nidat, ca şi a mucoasei uterine, este o altă metodă contra-ceptivă deşi, mai corect, este o metodă abortivă temporară.

Imitarea mecanismului anticoncepţional natural, care constă în realizarea infertilităţii asociate cu lactaţia, pare a fi cea mai fiziologică dintre toate aceste posibilităţi.

Anovulaţia în timpul lactaţiei pare să fie cauzată de concentraţii înalte de prolactină, acţionând asupra hipotalamusului şi împiedicând producţia de hormoni, eliberatori ai gonadotropinelor. Clarificarea acestui mecanism ar putea deci duce la o metodă anticoncepţională mai apropiată fiziologiei.

Recent s-a izolat o glicoproteină, glicodelyna A secretată de endometru, care se opune fuziunii dintre spermatozoid şi zona pellucida, blocând astfel fecundaţia.

În toate aceste posibilităţi distanţa dintre teorie şi practică este însă foarte mare, dar acţionând asupra unui punct precis al proceselor endocrine menţinând integritatea ciclului menstrual sunt fiziologice. Este calea pe care trebuie să se angajeze contracepţia viitorului, contracepţia de mâine.

Probleme controversate în contracepţia hormonală

Odată cu extinderea contracepţiei hormonale, în practica medicală au apărut şi o serie de aspecte, de probleme controversate. Una dintre aceste probleme controversate se referă la utilitatea contracepţiei hormonale în premenopauză. Astăzi este stabilit faptul că femeilor în preclimax, sănătoase şi nefumătoare, COC le oferă atât o contracepţie eficientă, cât şi alte avantaje: reducerea sângerării menstruale abundente, un ciclu menstrual regulat, protecţie împotrivă cancerului ovarian, endometrial şi colorectal, dar şi împotriva osteoporozei, iar într-o mică măsură, determină diminuarea simptomelor vasomotorii. Nu trebuie însă neglijat riscul tromboembolismului, riscul crescut de infarct miocardic, de atac vascular cerebral sau de cancer de sân la femeile în vârstă, dar fertile. De notat, însă că studiile privind folosirea COC s-au efectuat pe un număr relativ mic de femei cu vârsta peste 45 ani.

Contracepţia orală şi riscul de cancer ovarian ereditar este un alt aspect controversat în literatura de specialitate. Se ştie că femeile care prezintă mutaţii ale genelor BRCA 1 sau BRCA 2 au un risc crescut de apariţie a cancerului ovarian. COC oferă protecţie în general faţă de cancerul ovarian, dar este cunoscut şi faptul că oferă protecţie faţă de formele ereditare de cancer ovarian. Administrarea de COC pe o perioadă de 6 ani sau mai mult a fost asociată cu o scădere de 60% a riscului de cancer ovarian.

Studii recente sugerează că administrarea unui COC poate fi luată în considerare ca metodă de prevenţie a cancerului ovarian la femeile purtătoare de mutaţii ale genelor BRCA 1 şi BRCA 2 (412).

Contracepţia orală şi cancerul mamar reprezintă, de asemenea, o problemă controversată. Dacă studii mai vechi au arătat un risc uşor crescut la femeile care au

Scanned with OKEN Scanner

folosit COC, comparativ cu cele care nu au utilizat contraceptive orale, studii mai noi au arătat că femeile cu vârsta cuprinsă între 35 şi 64 ani, administrarea curentă sau în trecut a acestor pilule nu a condus la o creştere semnificativă a riscului de apariţie a cancerului de sân.

Contraceptivele orale şi riscul de apariţie a infarctului de miocard este, de asemenea, o problemă controversată. Rezultatele cu privire la utilizarea COC de generaţia a treia au fost neconcludente, dar au sugerat că riscul existent este mai mic decât riscul asociat administrării de contraceptive orale de generaţia a doua.

Contraceptivele orale cu doză mică şi riscul apariţiei tromboembolismului pulmonar (TEP) şi atacului vascular cerebral (AVC) este o altă problemă controversată în literatura de specialitate. Dacă studii mai vechi sugerează o legătură între administrarea de COC cu doză mică de estrogeni şi apariţia TEP sau AVC, studii recente au arătat că riscul de apariţie a acestor afecţiuni este mai mare la femeile care au deja un risc crescut de apariţie a acestei patologii de alte cauze.

În sfârşit, contracepţia orală la femeile cu lupus eritematos sistemic (LES) este o altă problemă controversată. Deşi în trecut exista o reticenţă în administrarea COC din cauza metabolizării estrogenilor în compuşi 16 alfa hidroxilaţi cu acţiune foarte puternică estrogenică, în ultimul deceniu atitudinea s-a schimbat radical. Studii recente au demonstrat că administrarea de COC nu a determinat exacerbarea LES (412).

În concluzie, pentru majoritatea femeilor, beneficiile aduse prin prevenirea apariţiei unei sarcini nedorite şi a riscurilor asociate acestei sarcini, depăşesc efectele adverse ale COC, conducând la creşterea calităţii vieţii.

Scanned with OKEN Scanner

I. DE LA SEXUALITATEA NORMALĂ LA SEXUALITATEA PATOLOGICĂ

(pledoarie pentru o educaţie sexuală corectă)

În anul 1932, eseistul francez E. Armand caracteriza secolul trecut ca o epocă a „neliniştii sexuale".

Această caracterizare a secolului al XX-lea, drept epocă a neliniştii sexuale, rezidă într-o contradicţie modernă a societăţii noastre. Pe de o parte, legislatorii şi educatorii obsedaţi de senzualismul firesc al omului încearcă să-l devieze, să-l frâneze prin legi, care au ca efect denaturarea formelor naturale ale sexualităţii, excesul de morală putând conduce la patologie sexuală.

Pe de altă parte, are loc o exploatare comercială a curiozităţii sexuale, care conduce la pornografie. Luminarea adevărurilor despre sexualitate şi satisfacerea curiozităţii sexuale vor elimina, în mod firesc, şi pornografia şi pe pornografi.

Această nelinişte sexuală va fi rezolvată numai printr-o educaţie sexuală corectă şi printr-o nouă etică sexuală.

După prof. Rebedea, interdicţiile, pudoarea falsă, ascunderea anumitor adevăruri biologice, nu fac decât să întârzie rezolvarea corectă a relaţiilor dintre sexe, sistemul tăcerii în materie sexuală fiind primejdios şi nociv.

Ignoranţa sexuală, riguros păstrată printr-o educaţie greşită, are consecinţe nefaste, instinctul sexual (mai corect motivaţia sexuală) trebuind ferit de trivialitate şi denaturare.

Pe de altă parte, există o evoluţie a moravurilor sexuale şi a comportamentului sexual, care, dacă ar fi cunoscută de toată lumea, ar determina o schimbare a mentalităţii curente: sexualitatea nu ar mai fi confundată cu pornografia.

Iată şi raţiunea prezentării acestui material, medicului revenindu-i, alături de familie şi şcoală, un rol important în schimbarea mentalităţii oamenilor în ceea ce priveşte sexualitatea. Medicul (în perspectivă ca medic de familie) trebuie să posede cunoştinţe solide de sexologie, ca şi despre moravurile sexuale şi evoluţia acestora, pentru a putea face o educaţie sexuală corectă.

Din păcate, aşa cum remarcă E. Zbranca şi colab., medicul nu este pregătit nici să trateze tulburările funcţiei sexuale şi nici să le abordeze într-un consult clinic.

Aceasta se explică prin faptul că până acum, în toată lumea, formaţia medicală clasică nu prevedea aproape deloc informaţii privitoare la sexologie, un singur exemplu fiind edificator: nu mai departe decât în SUA, în anul 1970, 83% dintre medici nu aveau o pregătire în problemele de sexualitate umană. Este deci important ca facultăţile de medicină să dea studenţilor o formaţie care să le permită atât

interpretarea dificultăţilor sexuale ale cuplurilor preconjugale şi conjugale, cât şi tratarea acestora, fiind deci necesară o educare a educatorilor.

În altă ordine de idei, după prof. V. Luca, libertatea individuală a sexelor, dificultăţile sexuale, aspectele biologice şi psihologice ale sexualităţii sunt motive care îi determină pe tineri să ceară sfaturi şi informaţii, medicul având un rol de prim ordin în împlinirea acestei necesităţi.

În această viziune, rolul medicului în diferitele aspecte ale vieţii sexuale este dublu: pe de o parte să aducă o informaţie clară, fără falsă pudoare, asupra aspectelor anatomice, fiziologice, psihologice şi tehnice ale actului sexual, iar pe de altă parte, să interpreteze dificultăţile sexuale ale unui individ în cadrul exact unde acestea se situează, pentru a putea prescrie, după caz, un tratament medicamentos sau comportamental.

Prin prezentarea numeroaselor exemple de patologie psihosocială, nu s-a urmărit neapărat „senzaţionalul" ci numai informarea corectă asupra adevărului despre sexualitate, ascuns de aparenţele morale, şi mai ales deprinderea oamenilor de a vorbi despre problemele sexuale, cu aceeaşi naturaleţe, cu aceeaşi lipsă de prejudecăţi, ca şi despre orice altă problemă curentă.

Dar o educaţie sexuală corectă, completă, pe lângă profilaxia devierilor de comportament sexual şi eliminarea pornografiei, are şi avantajul evitării bolilor venerice (în special a infecţiei cu HIV – SIDA) şi prevenirii avortului provocat delictual, educaţia sexuală fiind un proces care nu se încheie niciodată, ci se întinde şi se desfăşoară pe durata întregii vieţi a individului.

I. Sexualitatea normală. Probleme biologice şi psihosociale ale sexualităţii

• Sexualizarea – evoluţie şi definirea sexelor

O definire a sexului este dificilă. În lumina ultimelor achiziţii ştiinţifice, sexul este o rezultantă a proceselor de sexualizare din etapele:

• *Genetică*, din momentul fecundaţiei, când se edifică sexul genetic cromozomial. În funcţie de formula cromozomială a celulelor sexuale mature, şi în special de cromozomul sexual X sau Y adus de spermatozoid, oul va evolua spre un sex sau altul. La femei, celula sexuală iniţială, ovogonia, conţine 22 de perechi de cromozomi autozomi (A) şi 2 cromozomi sexuali, gonozomi X, adică 46 de cromozomi (44A+XX). La bărbat, celula sexuală germinativă, spermatogonia, conţine tot 22 de perechi de autozomi şi 2 gonozomi diferiţi, X şi Y, adică 46 de cromozomi (44A+XY). La maturitate, prin diviziuni succesive (meioze), atât ovulul cât şi spermatogonia îşi reduc numărul de cromozomi la jumătate. Astfel, ovulul matur conţine 22 de autozomi şi un cromozom X, iar spermatozoidul poate avea fie 22 de autozomi şi 1 gonozom X, fie 22 de autozomi şi 1 gonozom Y. Prin fecundarea de către un spermatozoid cu formula 22A+X a unui ovul (22A+X), va lua naştere un ou cu formula 44+XX, determinând sexul genetic feminin. Prin fecundarea de către un spermatozoid cu formula 22 A+Y, rezultă un ou cu formula cromozomială 44+XY, care determină sexul genetic masculin (408). Deci sexul copilului este determinat de celulele sexuale masculine.

• *Embriofetală*, în care se formează sexul gonadic, gonada masculină sau feminină (a 46-a zi), sexul gonoforic intern (dezvoltarea organelor genitale interne după 57 de zile de viaţă) şi sexul genital extern (între lunile a IV-a – a V-a de sarcină);

• *Perinatală* şi *infantilă*, în care în centrii hipotalamici se induce comportamentul sexual de tip masculin sau feminin;

• *Pubertar-hormonală* în care, prin acţiunea hormonilor, se finalizează maturitatea somatică şi sexuală;

• *Psihosocială, psihocomportamentală de la vârsta adultă* (388). La adult, sexul psihosocial este rezultatul unei multitudini de factori, ce ţin de educaţie, de obiceiuri, de experienţele trăite etc. Plecând, deci, de la etapa fecundării care determină evoluţia către un sex sau altul prin cei 2 gonozomi X sau Y, sexualizarea individului este un proces biologic continuu, până la adolescenţă, care evoluează şi se definitivează în etape succesive, deci sexualizarea se desăvârşeşte treptat (336).

De notat faptul că masculinitatea sau feminitatea indivizilor nu este totală. La fiecare sex se găsesc elemente ale sexului opus. Diferenţierea sexuală nu este absolută, femeia posedă clitoris, bărbatul nu este lipsit de sâni. Cele două sexe sunt într-un fel amestecate în indivizi, după cum fiecare individ provine dintr-un amestec al celor două sexe. Tipul pur masculin sau feminin este un ideal extrem. Aceasta ar explica, până la un punct, bisexualitatea, hermafroditismul sau homosexualitatea. Homosexualii posedă organe de reproducere ale unui sex şi înclinările sexuale ale sexului opus, reprezentând deci tipul intermediar între cele două sexe.

• Bazele fiziologice ale comportamentului sexual

Pentru a explica necesităţile sexuale ale omului şi ale animalului, în biologie se foloseşte termenul de instinct sexual, fiind încadrat între impulsurile primare, ca foamea şi setea.

Instinctul sexual este necesar pentru conservarea speciei, iar intensitatea deosebită pe care o poate prezenta uneori poate determina comportamente dăunatoare individului.

La om, termenul de „motivaţie sexuală" este însă mai corect decât cel de „instinct sexual" sau de „impuls sexual" deoarece comportamentul sexual adult depinde în special de mecanismele formate în cursul vieţii, de factorii sociali, în timp ce factorii înnăscuţi, hormonali, au un rol secundar (336).

Dar ce este comportamentul sexual? Este un raport particular al comportamentului global manifestat de organism în cursul vieţii şi se defineşte ca o serie complexă de răspunsuri asociate cu actul sexual, cu copulatia.

La baza comportamentului sexual se află motivaţia sexuală (instinctul sexual), iar termenul de „libidou" reprezintă, după Freud, „puterea cu care se manifestă instinctul sexual", mai corect motivaţia sexuală.

Freud a atribuit instinctului sexual, motivaţiei sexuale, un rol dinamic esenţial şi o semnificaţie vitală deosebită. Şi în sexologia modernă, pe lângă sexualizare, dinamica sexuală constituie o coordonată principală, cu preocupare la nivel individual (350).

Motivaţia sexuală este dependentă atât de factori înnăscuţi, neurohormonali, cât şi de factori dobândiţi, sociali.

Scanned with OKEN Scanner

Factorii înnăscuţi (neurohormonali)

Motivaţia sexuală este dependentă de activitatea unor circuite centrale hipotalamo-limbico-corticale.

Hipotalamusul este considerat ca centru al motivaţiei sexuale, în interiorul acestuia stabilindu-se două zone de activare şi o zonă de inhibiţie a comportamentului sexual (336).

Sistemul limbic, cea mai veche parte a cortexului, modelează reactivitatea structurilor hipotalamice, diferenţiind o conduită heterosexuală adultă, plecând de la o sexualitate difuză. Neocortexul influenţează profund fiziologia şi patologia comportamentului sexual, unele nepotriviri psihosexuale, ca frigiditatea şi impotenţa, având drept cauze unele dereglări corticale. În sfârşit, măduva spinării integrează sub formă de reflexe simple unele elemente ale răspunsului sexual, ca erecţia. Aceste circuite nervoase centrale hipotalamo-limbico-corticale sunt factori coordonatori ai motivaţiei sexuale. Hipotalamusul, prin controlul secreţiei gonadotrope, dirijează şi secreţia hormonilor sexuali şi este influenţat de numeroşi stimuli externi, sincronizatori (luminoşi, olfactivi), care pot determina fenomene sexuale.

Hormonii sexuali sunt răspunzători la femeie, atât de atractivitatea sexuală (estrogenii), cât şi de responsivitatea sau receptivitatea sexuală (androgenii CSR, mai puţin estrogenii).

Atât hipofuncţiile (hipofizară, tiroidiană, suprarenală), cât şi hiperfuncţiile (tiroidiană) pot influenţa libidoul. Libidoul este influenţat şi de starea sistemului nervos vegetativ, hipersimpaticotonia sau hiperparasimpaticotonia influenţând negativ comportamentul sexual.

Dar mecanismele psihonervoase au un rol important şi în comportamentul sexual, multe cazuri de patologie sexuală având la bază tulburări psihice şi nu leziuni neurologice (388).

Instinctul sexual (motivaţia sexuală) este condiţionat psihic şi rolul primordial în această condiţionare revine sistemului nervos central, scoarţei cerebrale, lucru dovedit de prezenţa instinctului sexual şi la femeile castrate sau la cele cu histerectomie. Dominanţa cerebrală în viaţa sexuală a femeii îi dă posibilitatea acesteia să facă o selecţie cu mai mult discernământ în alegerea partenerului, femeia apreciind, în ansamblu, calităţile fizice, psihice, intelectuale şi comportamentale ale partenerului (216).

Dar fiecare aspect al erotismului este comandat de anumiţi centri cerebrali: rinencefalul ar condiţiona dorinţa şi emoţia, iar nucleul caudat, nucleul roşu şi cerebelul ar răspunde de excitaţie (422).

Trebuie subliniat faptul că instinctul sexual (motivaţia sexuală) şi iubirea, dragostea, sunt comandate diferit: instinctul sexual are un determinism hormonal, dar cu intervenţia scoarţei cerebrale şi zonelor subcorticale (care declanşează o întreagă configuraţie de funcţii şi manifestări psihice), în timp ce iubirea este numai rezultatul unor prelucrări afective cu sediul în talamus (279).

Factorii înnăscuţi, neurohormonali, ai motivaţiei sexuale au o importanţă şi pentru eupareunie, adică pentru îndeplinirea unui act sexual normal, alături de factorii anatomici. În ceea ce priveşte condiţiile anatomice, sunt necesare maturizarea completă morfologică a organelor genitale, ca şi o oarecare corespondenţă între cei doi parteneri ai cuplului.

Scanned with OKEN Scanner

O condiţie obligatorie pentru un act sexual normal este integritatea inervaţiei locale senzitive, vasomotorii, a organelor genitale, ca şi integritatea centrilor sexuali nervoşi superiori şi medulari.

Factorii dobândiţi. Apariţia şi evoluţia psihosexualităţii

Adevăratul coordonator al sexualităţii este mediul social. Societatea influenţează mai mult decât factorii înnăscuţi:

– ritmul raporturilor sexuale;

– gradul şi tehnicitatea lor, făcând totodată şi o discriminare între normal şi patologic (336).

Actul sexual trebuie situat în cadrul său istoric, politic, religios, economic sau estetic şi astfel sunt lămurite legăturile dintre sexualitate şi celelalte fenomene sociale.

Figuri sau evenimente istorice capătă o semnificaţie deplină prin substratul lor sexual.

Epoci întregi sunt caracterizate mai mult prin moravurile lor sexuale decât prin cele consacrate de morala publică (Nero, de exemplu este un caz de patologie sexuală).

Decadenţa imperiului roman este în legătură directă cu degenerescenţa şi perversiunile sexuale (340).

Actul sexual nu trebuie izolat de contextul său afectiv, familial şi social, individul nu trebuie izolat de mediul sau înconjurător. După Herbert Marcuse, „pulsiunile animale devin instincte umane sub influenţa relaţiei exterioare".

Singura teorie care situează sexualitatea în strânsă legătură cu societatea este teoria freudiană, psihanaliza, care rămâne totuşi o teorie, având şi limite, ca de exemplu în afirmaţia că „instinctul sexual este mobilul fundamental al tuturor manifestărilor activităţii psihice" ceea ce este o exagerare. Freud pune principiul plăcerii *(„Lustprinzip")* nu numai la baza erosului, ci la baza întregii vieţi psihice omeneşti (ulterior, în anul 1921, Freud a abandonat însă poziţiile iniţiale, în lucrarea sa **„Dincolo de principiul plăcerii"**).

Deşi Freud încadra instinctul sexual între impulsurile primare, ca foamea şi setea, studii întreprinse ulterior au arătat că, după cum nu se poate reduce totul la nevoia de hrană, tot astfel nu se poate generaliza că dorinţa sexuală ar fi cel mai de seamă motor al vieţii şi comportamentului uman.

După Julien Evola, instinctul sexual nu trebuie inclus între instinctele primare, ca foamea şi setea, deoarece nu există o dorinţă sexuală fizică; dorinţa este întotdeauna psihică, dorinţa fizică este o transpunere a unei dorinţe psihice.

Deşi libidoul acţionează ca o permanenţă, el nu este singura forţă vitală care guvernează existenţa umană (279). Astfel, în componenta psihică a sexualităţii la femeie, pe lângă instinctul sexual, se distinge şi instinctul matern, care face ca în conştiinţa acesteia să fie permanentă dorinţa ancestrală de a deveni mamă (216). Aşa cum se exprimă foarte frumos H. Ellis, femeia, graţie sexualităţii şi maternităţii, înfloreşte.

După cum subliniază V. Săhleanu, vârsta sexuală umană nu este doar o simplă actualizare reactivă a unui instinct; aceasta are elemente învăţate obligatoriu şi se desfăşoară după modele culturale, primind valorizări şi valorificări socioculturale.

Teoria psihanalizei, cu toate serviciile aduse, ca orice teorie, nu poate rămâne o dogmă intangibilă, totalitară. Ea poate sfârşi, cum afirma Mucchielli, prin a bănui şi

Scanned with OKEN Scanner

interpreta fenomenele, în loc de a remarca şi observa ceea ce este totdeauna oferit de fenomene neprevăzute (336).

Fără îndoială, ecoul pe care l-a avut psihanaliza ţine, în mod special, de interpretarea vulgară a unor teze ale lui Freud, de către cei care căutau o nouă morală sexuală, mai liberă şi mai puţin duplicitară, căutând o eventuală justificare ştiinţifică a revendicărilor lor (350).

Modul fundamental de abordare a problemelor sexuale de către Freud permite, de asemenea, sesizarea trecerii de la normal la anormal, la patologic.

Astfel, prin natura lor, dorinţele omului nu vor putea fi niciodată satisfăcute pe deplin. Ele se vor lovi de bariere fundamentale, atât biologice cât şi socioculturale, principiul plăcerii intrând în conflict cu principiul realităţii (142; 340).

Instinctul de conservare, tradiţiile, morala, interesele profesionale, legile civile şi dogmele religioase, sunt tot atâtea bariere împotriva libidoului.

Astfel se creează un conflict neîncetat între aceşti factori din mediul înconjurător, din societate, şi libidou.

Rezultatele acestui conflict variază de la individ la individ, dar, ca regulă generală, reprimarea instinctului are efecte traumatizante asupra omului. Astfel:

– la unii indivizi, „libidoul" triumfă, aceştia sunt pervertiţii sau libertinii. Triumful libidoului ar fi, după Freud, o explicaţie a perversiunilor sexuale;

– la unii oameni, libidoul poate să se oprească, să se fixeze asupra unei tendinţe care reprezintă numai o fază momentană a dezvoltării sale (de exemplu tendinţa incestuoasă);

– la alţi indivizi, dacă barierele sunt de netrecut, libidoul poate regresa până la sadism (nevoia de a provoca suferinţă) sau deviază spre narcisism (exaltare erotică a propriei persoane);

– la cei mai mulţi oameni se stabileşte un fel de echilibru între factorii din mediul înconjurător, din societate, şi sexualitate, libidou;

– la alţi indivizi, libidoul este refulat în mod violent spre inconştient, refulare care este, după Freud, cauza nevrozelor şi tulburărilor psihice, remediul fiind reducerea inconştientului la conştient, prin psihanaliză (340).

Fără îndoială, explicarea nevrozelor numai prin refularea spre inconştient a libidoului este incompletă şi în acelaşi timp exagerată. Deşi perioada de explicaţii nerviste a exagerat rolul sistemului nervos central, rămâne stabilită şi astăzi importanţa deosebită a scoarţei cerebrale pentru organism, în nevroze producându-se o ciocnire între procesele de excitaţie şi cele de inhibiţie.

Iată de ce schema freudiană a unei societăţi, principial opusă satisfacerii tendinţelor instinctuale, a fost amendată în puncte esenţiale.

Astfel, după autorii americani Karen Horney şi Erich Fromm (citaţi de V. Săhleanu), comportamentul sexual şi cel nevrotic apar strâns legate de un lanţ cauzal care are ca verigi importante condiţiile sociale, economice sau culturale. În doctrina psihologică şi psihopatologică a lui Alfred Adler, nu pulsiunea sexuală este cea care dinamizează individualitatea, ci viaţa sexuală a persoanei îi exprimă personalitatea. În felul acesta, deviaţiile de comportament sexual devin simptome ale individualităţii angajată în procese de afirmare, compensare sau protest (350).

Însă, pentru perioada în care a fost elaborată, teoria lui Freud era destul de avansată şi îşi menţine actualitatea atunci când susţine că instinctul sexual depăşeşte instinctul de reproducere.

Scanned with OKEN Scanner

După Freud, instinctul sexual se pune în slujba funcţiei de reproducere, dar este în relaţie cu factorii socioculturali, psihosociali.

La om, deci, instinctul sexual este modelat de factorii din mediul înconjurător, din societate.

Instinctul sexual „nu este numai o iluzie care atrage ca într-o capcană partenerii pentru a-i determina să procreeze cum spunea Schopenhauer, el are autonomia sa (Tr. Rebedea).

Într-adevăr, în filozofia lui Schopenhauer, instinctul sexual este strâns legat de procreaţie, dragostea sexuală este redusă la simpla instinctualitate. În unele dintre poeziile lui Eminescu, puternic influenţat de filozofia lui Schopenhauer, se regăsesc ideile acestuia, ca de exemplu în capodopera „Luceafărul" (350):

„Ce-ţi pasă ţie, chip de lut,
Dac-oi fi eu sau altul?"

Sexualitatea trebuie privită prin prisma vieţii personale a fiecărui individ, a condiţiilor de dezvoltare în familie, a relaţiilor între mamă şi copil, care, în numeroase cazuri, influenţează orientarea comportamentului viitor (336).

Libidoul se organizează în jurul vieţii personale a fiecarui individ şi această organizare începe încă din copilărie, evoluţia şi manifestările psihosexualităţii la diferite vârste fiind foarte interesante.

• Evoluţia şi manifestările psihosexuale la diferite vârste

Sexualitatea infantilă

Partea deosebită a cercetărilor lui Freud este studiul vieţii sexuale a copilului, viaţă bogată în senzaţii şi simţăminte, şi care culminează cu faimosul „complex al lui Oedip".

Deşi în această perioadă nu se poate vorbi de o relaţie genitală cu sexualitatea, s-a demonstrat că există o sexualitate infantilă. Manifestările sexuale infantile corect canalizate vor determina, la adulţi, o viaţă sexuală normală, manifestările sexualităţii la adult fiind, de fapt, repercusiuni ale fenomenelor din copilărie.

Funcţia nutritivă, de care depinde viaţa copilului la sân, investeşte regiunea bucală cu o activitate erotică dominantă: suptul la sân, ca şi suptul degetului, determină o plăcere care rămâne în comportamentul sexual – în sărut – ceea ce este o dovadă a erotizarii orale infantile.

După Freud, „suptul este un act sexual şi constituie principala formă a sexualităţii infantile".

În jurul vârstei de 2–3 ani, zona erogenă principală se localizează la nivelul mucoasei anale. Contracţiile dureroase intestinale de defecare sunt asociate cu o senzaţie de voluptate, de plăcere. Această plăcere pare să inaugureze erotizarea durerii care se permanentizează la sadici şi masochişti (336).

Una dintre originile erogene ale masochismului (tendinţa pasivă la cruzime) este şi excitarea dureroasă a regiunii fesiere, fenomen bine cunoscut din confesiunile lui J.J. Rousseau. După Freud, pedepsele corporale trebuie să fie evitate la toţi copiii, care se expun pericolului de a-şi dezvolta libidoul pe căi colaterale.

Deci la copil poate servi drept zonă erogenă oricare zonă corporeală, orice zonă a tegumentelor sau a mucoaselor. Dar ceea ce este caracteristic pentru sexualitatea infantilă este faptul că aceasta nu este orientată spre o altă persoană, copilul se

Scanned with OKEN Scanner

satisface cu propriul său corp, atitudinea sa este autoerotică, aşa cum se exprima Havelock Ellis.

După vârsta de 4–5 ani, zona erogenă suferă o nouă deplasare.

Cu ocazia îngrijirilor obişnuite, datorită frecărilor vestimentare, copilul începe să-şi concentreze atenţia, satisfacţia sa libidulă, la nivelul organelor genitale. Este faza masturbării infantile, diferită de faza masturbării pubertăţii, care a fost şi mai mult studiată (336).

În această perioadă (după 4–5 ani), băieţii şi fetiţele devin conştienţi de sexul lor. Este şi perioada în care se poate instala complexul Oedip (deşi unii autori consideră că acesta se poate instala chiar de la vârsta de 2–3 ani).

Sexualitatea infantilă, care va exercita ulterior o influenţă decisivă asupra sexualităţii adultului, atinge în complexul Oedip punctul său culminant.

O explicaţie plauzibilă pentru mult discutatul complex Oedip ar fi, după Geza Roheim, specificul biologic al copilăriei umane (350).

În complexul Oedip, elementul incestuos are o importanţă de prim ordin, Freud vorbind de atracţia sexuală a copilului spre părinţi: fiul spre mamă şi fiica spre tată. Fiul este „îndrăgostit" de mama lui, fata vede în mamă o fiinţă jenantă şi uzează de „cochetării" faţă de tatăl ei. Noii fraţi sau surori sunt la început destul de rău primiţi, dar ulterior fraţii sau surorile mai mari devin obiectivele „iubirii" fratelui sau surorii mai mici, nemulţumiţi de „infidelitatea" sau indiferenţa tatălui sau mamei (237).

Prin prisma complexului Oedip, după Freud, „incestul" nu este un act care inspiră oroare, ci este înnăscut naturii fizice şi psihice a omului şi chiar a animalelor. Religiile vechi au impus rituri incestuoase; la vechii egipteni, incestul era normal.

Refulate în inconştient prin educaţie, pornirile incestuoase ale copilului pot reapărea mult mai târziu, la adult, din acest punct de vedere incestul fiind un fenomen de regresiune a instinctului sexual.

Tot ca o reminiscenţă a incestului din copilărie, poate fi considerată şi tendinţa bărbatului tânăr să aleagă la primele sale iubiri mai serioase, la primele sale legături sexuale, o femeie mai matură, mai în vârstă, decât el, după cum o fată tânără are tendinţa să iubească un bărbat mai în vârstă, dar care să se bucure şi de o anumită consideraţie.

Aceasta s-ar explica, după Freud, prin faptul că femeile sau bărbaţii mai în vârstă fac să revină în ei imaginea mamei sau a tatălui, bărbatul căutând imaginea mamei sale, care l-a dominat în copilărie.

De o importanţă deosebită este şi relaţia afectiva mamă-copil, tot ce tulbură această relaţie având repercusiuni grave pentru viaţa sexuală adultă.

În această ordine de idei, A. Portmann (citat de V. Săhleanu) insistă asupra copilăriei foarte lungi şi asupra simbiozei, iniţial organice, apoi psihice, dintre mamă şi copil.

Astfel, excesul de tandreţe maternă (îmbrăţişări, alintări) va deveni dăunător pentru că va putea duce la senzualitate precoce, aceasta trezind instinctul sexual al copilului şi determinând intensitatea sa viitoare (340).

La fel, gelozia de mai târziu îşi are, fără îndoială, rădăcinile în experienţele copilăriei sau cel puţin este consolidată de ele şi carenţele vieţii familiale în primii ani de viaţă, certurile dintre părinţi, o familie dezorganizată pot avea consecinţe defavorabile

asupra echilibrului emoţional al copilului şi evoluţiei ulterioare a acestuia, care este dependent de personalitatea mamei.

Dar în copilărie se manifestă şi o tendinţă spre cruzime, deoarece sentimentul de milă se dezvoltă relativ târziu. Freud consideră cruzimea ca factor al instinctului sexual. După Freud, copiii care se poartă cu cruzime faţă de animale şi faţă de tovarăşii lor este de presupus că manifestă o activitate intensă şi precoce a zonelor erogene. Absenţa milei antrenează un pericol: asociaţia formată în timpul copilăriei între tendinţele erotice şi cruzime se va dovedi mai târziu indisolubilă. Erotizarea se va permanentiza astfel, la sadomasochişti (336).

Deviaţia spre sadism a sexualităţii adultului se poate produce şi atunci când copiii sunt martorii raporturilor sexuale dintre părinţi (care le oferă frecvent ocazia, considerând copilul prea mic pentru a înţelege viaţa sexuală).

Copiii pot interpreta actul sexual ca pe un tratament agresiv, ca pe un abuz de forţă, dându-i astfel o semnificaţie sadică. O astfel de impresie, resimţită în prima copilărie, contribuie mult la favorizarea ulterioară a unei deviaţii sadice a sexualităţii (340).

Aşadar, copilăria se caracterizează atât prin autoerotism, cât mai ales prin tendinţe perverse polimorfe, care conţin germenii potenţiali ai tuturor devierilor sexuale.

O dezvoltare anarhică a sexualităţii infantile, un libidou prea precoce, un traumatism violent infantil pot să se exteriorizeze la adult.

Particularităţile sexualităţii la adult trebuie deci raportate la copilărie şi privite ca repercusiuni ale fenomenelor care s-au manifestat în această perioadă (336; 340).

Copilăria are o fază de latenţă în jurul vârstei de 7 ani, care permite copilului să-şi folosească energia pentru şcolarizare

Şcolarizarea reprezintă o etapă decisivă pentru evoluţia fiecărui individ, acum producându-se socializarea copilului. Ca şi în prima parte a copilăriei, modul de viaţă familial şi relaţia mamă-copil au o importanţă deosebită pentru capacitatea de adaptare a copilului la noul mediu şcolar şi social (336). Curiozităţile sexuale ale copilului, inerente pentru această perioadă, vor fi satisfăcute într-un climat de încredere şi înţelegere, care contribuie la o maturizare echilibrată a copilului pe plan afectiv.

Adolescenţa este o perioadă de exaltare care, în condiţiile civilizaţiei actuale, se întinde pe un interval de 8–9 ani (336). Ea trebuie diferenţiată de pubertate, care este o etapă în care individul devine conştient de procreare.

Adolescenţa trebuie considerată ca un fenomen psihosocial, în care copilului îi este transmis statutul de adult. La adolescenţă, individul începe să se afirme pe plan:

– sexual;
– psihoafectiv;
– social.

În această perioadă, se definitivează atracţia către sexul opus, dar se păstrează şi posibilul homosexualităţii, determinat atât de interdicţiile sociale şi familiale care reprimă actul heterosexual, cât şi de educaţia băieţilor de către persoane de sex masculin (sclavii în antichitate). În această perioadă, libertatea excesivă, ca şi atitudinea prea rigidă a părinţilor, nu şi-au dovedit eficienţa.

Scanned with OKEN Scanner

La adolescenţă există un tip special de narcisism, un narcisism inconştient fără a fi de domeniul patologicului, care se manifestă prin plăcerea de a se admira. Iată, de exemplu, celebra poezie „La oglindă" a lui G. Coşbuc, în care o tânără fată se priveşte în oglindă cu mândrie:

„Uite-acum iau bine seama
Că-mi stă bine-n cap năframa
Şi ce fată frumuşică
Are mama"

După pubertate, impulsul sexual este considerabil. El atinge apogeul între 16–27 de ani.

Sexualitatea adultului

La adult, o dată cu ajungerea la maturitatea biologică, sexualitatea capătă forme mai complexe, trebuind abordată atât pe plan fiziologic, cât şi în strânsă legătură cu factorii sociali, deci pe plan social.

Maturitatea sexuală înseamnă să doreşti persoana pe care o iubeşti, între dorinţă şi plăcere sexuală existând o strânsă legătură.

Într-adevăr, receptivitatea femeii pentru contactul sexual este în funcţie de pregătirea psihosenzorială a acesteia, nepregătirea partenerei fiind o cauză de dizarmonie sexuală.

Din punct de vedere comportamental, apropierea sexuală presupune, în condiţii normale, o atracţie sexuală a partenerilor heterosexuali. Un rol important în această atracţie sexuală revine stimulilor vizuali, auditivi şi mai ales olfactivi şi tactili.

Astfel, se cunoaşte de foarte multă vreme rolul parfumurilor şi, mai recent, a unor substanţe biologic active, feromonii, adică hormonii purtători de mesaje (*Ferein* = a duce, a purta, termen propus de Karlson şi Luscher) în atracţia sexuală. Cât priveşte stimulii tactili, există anumite zone cu o mare sensibilitate la excitaţiile tactile, favorizând apariţia senzaţiilor erotice, motiv pentru care au fost denumite „zone erotogene" (408).

Ca o regulă generală, majoritatea acestor zone sunt situate în imediata apropiere a orificiilor naturale. La femeie, cele mai importante zone erotogene sunt buzele (rolul sărutului este deosebit în atracţia sexuală) şi sânul (în special mamelonul), care constituie zonele cele mai sensibile. Alte zone erotogene la femeie sunt: ceafa, gâtul, pavilionul urechilor, regiunea retroauriculară, regiunea axilară, faţa internă a coapselor, regiunea hipogastrică şi regiunile din jurul organelor genitale.

La bărbat, suprafaţa tegumentară receptivă la stimulul tactil erotogenic este mai redusă, fiind localizată în special în jurul organelor genitale.

În general, sexualitatea femeii este mai dispersată decât la bărbat, aproape întreaga suprafaţă cutanată a acesteia constituind un receptor mai mult sau mai puţin sensibil la excitaţiile tactile (408). Din acest considerent, ca şi datorită faptului că localizarea şi sensibilitatea zonelor erotogene diferă mult de la o persoană la alta, este necesar ca bărbatul să cunoască bine aceste zone, să le caute, să stabilească receptivitatea partenerei şi să le utilizeze cu mare artă, cu multă pricepere în pregătirea actului sexual, ca un dirijor în marea simfonie care este dragostea (408). Dar şi psihicul are un rol important, de multe ori simplul contact al unei mâini fiind mai ameţitor decât activarea savantă a zonelor erotogene, dispoziţia psihică fiind deci importantă (J. Evola).

Scanned with OKEN Scanner

- **Fiziologia actului sexual**

Graţie lucrărilor lui Masters şi Johnson (1966), astăzi se cunosc mecanismele fiziologice ale dorinţei şi plăcerii sexuale, fiziologia actului sexual fiind fundamentată ştiinţific de către aceşti autori. Autorii, descriind ciclul reacţiilor sexuale la bărbaţi şi femei, care sunt aproximativ asemănătoare, recunosc, în mod convenţional, patru faze:

1. *De excitaţie şi erecţie*, controlată de centrul excitator dopaminosenzitiv, în echilibru cu centrul inhibitor serotonino (5-hidroxi-triptamina) senzitiv – localizaţi în sistemul limbic.

2. *În platou.* În timpul fazei de excitaţie, apare congestia vasculară mediată primar prin sistemul nervos parasimpatic. Modificările genitale includ mărirea diametrului şi lungimii clitorisului, dilatarea arteriolelor perivaginale cu apariţia unui transsudat de-a lungul mucoasei vaginale, rezultând lubrefierea acesteia, la care participă şi secreţia glandelor Bartholin. Estrogenii sunt hormonii responsabili de menţinerea lubrefierii la nivelul mucoasei vaginale. Deficienţele în estrogeni (postchirurgicale sau postmenopauză) reprezintă cauza cea mai frecventă a disfuncţiei acestei faze la femei. Modificările extragenitale în cursul fazei de excitaţie includ: creşterea ritmului cardiac şi a tensiunii arteriale, creşterea tensiunii musculare în întreg organismul, angorjarea sânilor, erecţia mamelonului etc.

3. *Orgasmul.* Orgasmul este definit ca o senzaţie paroxistică plăcută, ca o stare de satisfacţie şi o eliberare bruscă din tensiunea neuropsihică acumulată până în acest moment.

În această fază, apar o serie de contracţii reflexe ale musculaturii genitale, mediate primar prin sistemul nervos simpatic. Reacţiile extragenitale din timpul orgasmului includ: contracţia grupelor musculare striate din tot organismul, creşterea maximă a frecvenţei cardiace, a tensiunii arteriale şi a ritmului respirator.

Senzaţia de plăcere intensă, orgasmul, este mai complex la femeie decât la bărbat. Femeia este capabilă de o nouă experienţă orgasmică imediat după prima, dacă nivelul tensiunii sexuale nu a coborât sub nivelul tensiunii în platou. Femeia este capabilă să facă să dureze o experienţă orgasmică un timp îndelungat. La femeie, în orgasm, care este reflex, clitorisul are un rol important, dublu: de receptor, prin corpusculii lui Paccini, situaţi în special în glandul clitorisului, şi de transformare a stimulilor sexuali de origine somatică sau psihică. Corpusculii lui Paccini asigură stimularea proprioceptivă. De notat că distanţa între baza clitorisului şi meatul urinar este în medie de 2,5 cm; la teleclitoridiene, această distanţă este mai mare de 2,5 cm şi ar fi defavorabilă obţinerii orgasmului. De aici şi tratamentul unor frigidităţi prin coborârea chirurgicală a clitorisului la femeile teleclitoridiene (388).

În afară de clitoris, mai sunt şi alte zone erogene: muntele lui Venus, labiile mici, zona perineului etc. (391).

Dacă majoritatea sexologilor admit originea dublă a orgasmului feminin, cu punct de plecare vaginal şi clitoridian şi integrat în centrii superiori nervoşi sexuali, Masters şi Johnson (1962) consideră că orgasmul feminin are o zonă de plecare unică, situată topografic la nivelul vulvei şi în treimea inferioară a vaginului. Aceşti autori descriu trei tipuri de orgasm la femeie: „în vârf" (analog celui masculin), „în dom" şi „în platou înalt".

Scanned with OKEN Scanner

Într-o unire sexuală ideală, este necesar ca orgasmul să se producă aproape simultan pentru ambii parteneri. De regulă, ejacularea bărbatului este urmată imediat de apariţia orgasmului masculin şi declanşarea orgasmului feminin.

Din punct de vedere fiziologic, potenţa sexuală feminină este superioară celei masculine, femeia putând obţine orgasmul de mai multe ori în timpul actului sexual, fără să aibă o perioadă refractară, ca bărbatul.

În Orientul Antic, exista credinţa că senzualitatea femeii este de 8 ori mai mare decât cea a bărbatului (J. Evola).

4. *Faza de rezoluţie* (388).

Pe măsură ce femeia avansează în vârstă, capacitatea ei se perfecţionează, în timp ce potenţa bărbatului scade progresiv cu vârsta. Aceasta dovedeşte că femeia posedă disponibilităţi erotice mai bogate decât bărbatul şi acestea îi dau posibilitatea să fie mai suplă în aprecierea orgasmului (388).

Prezentarea acestor date de fiziologie a actului sexual a fost necesară, pentru o mai bună înţelegere a tulburărilor de dinamică sexuală, a dizarmoniei sexuale.

- **Importanţa factorilor sociali în sexualitatea adultului**

Pe lângă abordarea sexualităţii adultului pe plan fiziologic, aceasta trebuie privită în strânsă legătură cu societatea, cu factorii sociali.

Spre deosebire de animal, la om, detaşarea de instinct se manifestă prin necondiţionarea vieţii sexuale de către un anumit timp propriu (perioada de rut), ea devenind o activitate permanentă.

La om, trăirea actului sexual, în afara scopului reproductiv, devine scop în sine, pentru procurarea plăcerii. În acest mod, societatea devine un element necesar pentru comportamentul sexual (336). Societatea va aduce astfel atât umanizarea comportării, cât şi trăirea sexuală.

După Favez-Boutonier, „plăcerea sexuală a soţilor nu este niciodată o repetiţie: este reuşita unei întâlniri a două persoane, întâlnire care nu este niciodată aceeaşi şi care este o veritabilă bucurie" (279).

Spre deosebire de celelalte vieţuitoare, de animale, instinctul sexual la om are un caracter mult mai complex, fiind însoţit de sentimentul dragostei, al iubirii.

Legat de sentimentul iubirii, deşi la ambele sexe se constată necesitatea de vibrare emoţională, femeia simte o permanentă nevoie de tandreţe şi înţelegere, având o atitudine romantică faţă de majoritatea problemelor sexuale. Aşa cum se exprimă foarte frumos M. Nestor, „indiferent de vârstă, femeia este întotdeauna încântată de madrigal!"

Iată de ce la numeroase femei le repugnă actul sexual neînsoţit de dovezi de tandreţe şi dragoste din partea bărbatului.

Din păcate, erotismul se dezvoltă astăzi prepodenderent sub foma disociată a simplei plăceri, celebrul scriitor H. Barbusse afirmând: „Astăzi, barbatul şi femeia s-ar strădui parcă să umilească, să sacrifice tot ce este frumos în ei". În aceeaşi ordine de idei, Malraux, în „Condiţia umană" spunea: „Avem întotdeauna nevoie de un toxic, China are opiumul, Islamul, haşişul, Occidentul, femeia, amorul" (340; 406).

Actul sexual fără tonalitate afectivă devine un simplu act mecanic, cu rezultate, adesea, negative: frigiditate, nevroze, infidelitate. Într-adevăr, lipsa tandreţei şi înţelegerii pot explica până la un punct şi unele infidelităţi, actul sexual extraconjugal

Scanned with OKEN Scanner

fiind doar o împlinire a nevoii generale de afecţiune, permanent prezentă la fiinţa umană.

Actul sexual devine un act uman, cu semnificative consecinţe de ordin social. Din eroto-afectivă, problema sexualităţii se transformă în eroto-socio-afectivă (279).

Legat de acest fenomen, un psihiatru american, Reuben, deplânge faptul că majoritatea oamenilor de azi practică dragostea la fel ca oamenii din paleolitic (350).

Iubirea înnobilează instinctul sexual, îl ridică pe o treapta superioară şi face să apară dorinţa sexuală electivă pentru o anumită persoană a sexului opus, dorinţa şi plăcerea sexuală fiind indisolubil legate una de alta. În această viziune, Marcelle Tynayre, în celebrul său eseu „Istoria iubirii" arată că „iubirea este imaginaţia adăugată instinctului". Alţi autori celebri au încercat şi ei să dea o definiţie a amorului prin prisma relaţiei iubire-sexualitate:

– „poezie a simţurilor" – Balzac;
– „copil gata să se nască" – Luis Ménard;
– „cursă a geniului speciei" – Schopenhauer.

Dar pe om, plăcerea pur carnală nu-l mai mulţumeşte, nu-l mai satisface. Apare şi se manifestă dorinţa intensă de a fi împreună, de a procura plăcere partenerului. Plăcerea proprie este de cele mai multe ori subordonată şi realizată tocmai prin procurarea plăcerii la partener, ceea ce dă durată mare relaţiei sexuale umane.

Această formă superioară de a-şi procura plăcerea prin producerea acesteia în partener este denumită „eros".

În cartea sa „Erotism", Georges Bataille (1957) vorbeşte de cele trei compartimente ale erotismului: al corpului, al inimii şi un erotism sacru.

Erotismul corpului: bazat pe impulsuri libidinale, iubirea fiind la început doar un act instinctiv, menit să ducă la reproducere şi mai târziu la plăcere.

Erotismul inimii: în care iubirea este ridicată dincolo de corporalitate, în planul spiritului, fiind bazată pe tandreţe şi prietenie; în erosul inimii se produce o conştientizare a amorului.

Erotismul sacru: mai vechi decât erotismul inimii, a consfinţit şi impus amorul prin exerciţii de ritual (406).

Dar la om, în actul sexual, fiecare dintre cei doi parteneri îşi pune în joc întreaga personalitate, fiecare în felul său. În sexualitate, personalitatea partenerului are o importanţă deosebită, acest lucru fiind specific speciei umane.

Sexualitatea umană trebuie fundamentată pe respectul între parteneri; sexualitatea nu exclude respectul faţă de femeia iubită, tandreţea (336).

Celebrul autor indian Rabindranah Tagore, poetul Iliadei moderne, în „Casa şi lumea", care prin concepţie ar putea fi considerat un roman occidental, arată că „bărbatul şi femeia sunt egali în dragoste" (406).

Dar condiţia femeii, prin prisma relaţiei dintre cei doi parteneri, nu a fost întotdeauna aceeaşi ca în timpurile moderne. Marii gânditori francezi din secolul al XVIII-lea, de exemplu, nu acordă femeii respectul de care ar trebui să se bucure:

– Voltaire: *„Femeia nu este nimic"*;
– Rousseau: *„Femeia a fost creată numai pentru plăcerea bărbatului"*;
– Montesquieu: *„Bărbatul posedă forţa şi raţiunea, femeia nu are decât farmec"*;

– Diderot: *„Femeia este doar un izvor de plăcere sexuală"* (340).

Timpurile moderne, civilizaţia, au adus şi emanciparea femeii, care nu mai este considerată doar ca un obiect sexual, lăsându-i-se acesteia posibilitatea de opţiune şi de afirmare în societate, fiind egală cu bărbatul atât în dragoste, cât şi în drepturi.

Mişcările feministe din zilele noastre îşi propun să lupte nu pentru drepturile femeii, ci pentru dreptul femeii de a deveni egală cu bărbatul (Evola). Femeia este înzestrată cu imense bogăţii biologice şi psihice, între altele este infinit mai curajoasă decât bărbatul – Maranon, un neurofiziolog celebru, scriind: „Un bărbat, dacă ar avea de îndurat, de suportat oboseala sarcinii şi a naşterii, ar muri".

În prezent, emanciparea femeii este în curs de producere pe întreg mapamondul, chiar şi în lumea islamică, în care Coranul consacră inferioritatea femeii.

Femeia de azi poate fi om politic, manager, inginer, medic, sportiv de perfor-manţă, artist – fără a se masculiniza. Ea poate intra în competiţie directă cu bărbaţii prin calităţile sale specifice şi o mare dorinţă de afirmare (406).

Se poate face însă observaţia, aşa cum subliniază antropologul american Margaret Mead, că nu există diferenţe psihologice şi de aptitudini, conferite de structura somatică a organismului, ci numai rezultate ale educaţiei şi ale modelelor culturale. Margaret Mead argumentează această teză prin constatările făcute asupra unor populaţii din Oceania, la care statutul psihocial al femeii corespunde cu cel al bărbatului din Occident, iar statutul psihosocial al bărbatului corespunde cu cel al femeii europene (350).

În această viziune, trebuie urmărită menţinerea relaţiei normale şi afective între bărbat şi femeie, respectul între parteneri, respectarea personalităţii fiecăruia dintre membrii cuplului. Numai astfel se poate realiza o înţelegere perfectă a cuplului organizat în familie – nucleul de bază al oricărei societăţi.

De altfel, de-a lungul secolelor, societatea a încercat să legitimeze sexualitatea, amorul, fixându-l în cadrul familiei şi opunându-i frânele legii, ale moravurilor şi ale religiilor. Astfel, în China veche, celebrul Confucius, în sistemul său filozofic vorbea de căsătorie şi familie care asigură stabilitatea societăţii.

În cadrul familiei, amorul nu este distrus, ci este chiar fortificat, transformat într-un sentiment asemănător mai mult cu tandreţea decât cu pasiunea. Este ceea ce numim amor conjugal, prietenie conjugală, în care tandreţea este pe primul plan (406).

Dar familia şi societatea nu au reuşit să transforme acest anarhist, amorul, să subjuge sexualitatea, care nu se sinchiseşte dacă este autorizat de familie, înregistrat de ofiţerii stării civile sau binecuvântat de cler (406). În afara căsătoriei, care-i anulează puterea periculoasă, substituind imaginaţiei experienţa zilnică, amorul este o forţă antisocială, erosul manifestându-se în istoria societăţii ca un liant între oameni, dar şi ca un factor distructiv.

Dar printr-o contradicţie care nu este decât aparentă, amorul este de asemenea un element civilizator. El a creat pudoarea, gelozia, dar a reprezentat şi o inepuizabilă sursă de bucurie, suferinţă şi poezie, omul civilizaţiei sfârşind prin a uita originea animalică a pasiunii care-i va tulbura sensibilitatea (406).

Referitor la pudoare, aceasta nu este un fapt etic, ci sexual, încetând atunci când femeile sunt între ele (J. Evola). Vorbind de pudoare, Montaigne spunea: „Sunt lucruri pe care le ascunzi, ca să le arăţi mai bine".

Scanned with OKEN Scanner

- **Sexualitatea la bătrâni**

Menţinerea raporturilor sexuale poate merge până la vârste foarte înaintate, fiind demonstrat orgasmul la unele femei şi bărbaţi care au împlinit vârsta de 80 de ani.

Dar în privinţa sexualităţii la bătrâni, interesează mai ales latura psihică decât cea organică.

Pentru vârstnici, factorul esenţial care condiţionează menţinerea unei activităţi sexuale eficiente, atât la bărbat cât şi la femeie, este îndeplinirea cu regularitate a actului sexual (336). Beneficiul este foarte mare, deoarece relaţiile sexuale iluminează viaţa psihică şi echilibrează în mod deosebit relaţiile afective, funcţiile organismului în general. Astfel, atrofia vaginală la menopauză este în raport direct cu carenţa estrogenică dar şi cu absenţa vieţii sexuale, sperma conţinând estradiol într-o concentraţie suficientă pentru a întreţine troficitatea vaginului (212).

La capătul acestui drum evolutiv, este utilă şi interesantă în acelaşi timp şi prezentarea evoluţiei comportamentului sexual de-a lungul timpului, a moravurilor sexuale, cunoaşterea acestora fiind utilă şi pentru schimbarea mentalităţii privitor la sexualitatea umană.

- **Evoluţia comportamentului sexual**

Evoluţia moravurilor sexuale, a comportamentului sexual, este marcată de schimbarea mentalităţii în funcţie de specificul popoarelor, de credinţele religioase, de modă, de stadiul civilizaţiei, de morală. Morala, indiferent dacă este creotină, musulmană, iudaică, reprezintă forma prin care societatea îşi pune amprenta asupra comportamentului uman (336).

În istoria societăţii, lungi epoci de liberalism în practicarea plăcerii sunt urmate de altele, caracterizate prin rigorism moral şi legislaţie restrictivă (Romul Munteanu).

Perioadele de liberalism în practica plăcerii debutează cu epoca preistorică, cu acte de sodomie, bestialitate şi incest şi continuă cu antichitatea, decadenţa Greciei şi Imperiului Roman fiind în legătură directă cu degenerarea şi perversiunile psihofizice, Evul Mediu şi Renaşterea, în care societatea este dominată de o prostituţie fără frâu, perversiunile sexuale fiind frecvente în secolele XV, XVI, şi XVIII, cu moravuri libere până la grosolănie.

Prima perioadă de rigorism moral şi legislaţie restrictivă în practica plăcerii este creştinismul, care aduce iubirea spirituală, biserica consacrând importanţa căsătoriei şi a familiei, urmată de secolul al XVII-lea, în care virtutea este pe primul plan, şi sfârşitul secolului al XIX-lea şi secolul al XX-lea, care poartă germenii revoltei împotriva condiţiei femeii şi a emancipării femeii pe tot globul.

Astfel, ajungem în zilele noastre, în care, în timp ce căsătoriile dintre bărbaţi au ajuns să fie permise de lege în unele ţări, mişcările feministe îşi propun să elibereze femeia de sub prejudecata considerării sale doar ca un obiect sexual, militând pentru emanciparea acesteia. În prezent, emanciparea femeii s-a produs sau este în curs de producere aproape pe tot mapamondul, chiar şi în Extremul Orient sau în lumea islamică în care Coranul consacră inferioritatea femeii. Astăzi se impune imperios schimbarea mentalităţii curente, pentru ca sexualitatea să nu mai fie confundată cu pornografia

Scanned with OKEN Scanner

În istoria omenirii deci, erosul, iubirea, a fost la început doar un act instinctiv menit să ducă la reproducere şi apoi la plăcere. Ulterior, spiritualizat prin credinţă şi prin modă (sec. al XVII-lea), redus din nou la manifestaţii de frivolitate, sechestrat de puritanism în familie, împins de liberalizarea obiceiurilor în casele de toleranţă, erosul s-a manifestat în istoria societăţii ca un liant între oameni, dar şi ca un factor destructiv (406).

II. Sexualitatea patologică. Viaţa psihosexuală patologică, masculină şi feminină

În prezent, există un consens că funcţia sexuală este parte integrantă a unei evaluări medicale complexe.

• Dizarmonia sexuală

Dacă prin armonie sexuală se înţelege comportamentul normal, dizarmonia, disfuncţia sexuală reprezintă tulburarea dinamicii sexuale din diferite cauze şi îmbracă diverse aspecte, de la tulburarea ritmicităţii, până la reducerea completă a activităţii sexuale. Frecvenţa dizarmoniei sexuale în practica ginecologică este importantă, după Bachmann şi colab. (1989), problemele sexuale întâlnindu-se într-un procent de 33%.

Din punct de vedere etiopatogenic, dizarmonia sexuală recunoaşte două linii şi se împarte în: dizarmonie pe linie masculină şi dizarmonie pe linie feminină, fiecare dintre acestea influenţându-se reciproc (336).

Dizarmonia pe linie masculină

În această categorie intră impotenţa, care poate fi de mai multe forme:

– prin absenţa libidoului;
– prin tulburarea erecţiei;
– prin imposibilitatea intromisiunii;
– prin tulburări de ejaculare (precoce sau tardivă);
– prin tulburări de orgasm.

Substratul impotenţei: patologie neurologică, vasculară, endocrină sau psihogenă.

Notăm şi afecţiuni care fac imposibilă sau dificilă activitatea sexuală, deci alte cauze de dizarmonie sexuală:

– priapismul, caracterizat printr-o stare de erecţie continuă, dureroasă, adesea ireductibilă, neindusă şi neînsoţită de excitaţii sexuale şi care nu ajunge la ejaculare;
– induraţia plastică a penisului (Peyronie);
– hipospadiasul;
– epispadiasul;
– mai rar, absenţa congenitală a penisului.

Dizarmonia (disfuncţia) sexuală pe linie feminină

Dizarmonia sexuală, disfuncţia sexuală adevărată, se manifestă, ca şi la bărbat de altfel, prin insuficienţa uneia sau a mai multor faze ale ciclului reacţiilor sexuale,

Scanned with OKEN Scanner

în special a excitaţiei sau orgasmului. Frecvent, disfuncţia începe cu perturbarea orgasmului, dar dacă este neglijată, poate urma pierderea excitaţiei şi în final chiar pierderea dorinţei sexuale, a instinctului sexual (motivaţie sexuală).

După Robert Bragonier şi Anthony Reading, dizarmonia (disfuncţia) sexuală se împarte în trei mari categorii:

– primară, predominant de natură psihogenă şi de lungă durată;

– secundară, în care toate fazele ciclului reacţiilor sexuale au funcţionat în trecut, dar una sau mai multe dintre acestea nu mai funcţionează în prezent. Poate fi organică sau farmacologică, deci asociată cu un episod de boală sau cu utilizarea unui agent farmacologic;

– situaţională, în care ciclul reacţiilor sexuale funcţionează în anumite circumstanţe şi în altele nu funcţionează. De obicei este invariabil psihogenă sau în funcţie de relaţia parteneriala. Majoritatea problemelor sexuale sunt deci de natură psihogenă, dar trebuie luate în consideraţie şi cauzele organice sau farmacologice (422).

Cauzele psihogene ale dizarmoniei (disfuncţiei) sexuale sunt interpersonale. Cauzele interpersonale sunt: neîncrederea, resentimentele, deziluziile, insatisfacţiile, comunicativitate săracă.

Cauzele organice de disfuncţie sexuală la femeie pot fi: neurogenice (centrale, spinale, periferice), vasculare (locale şi sistemice), endocrin-metabolice (diabet zaharat, afecţiuni ale tiroidei sau pituitarei), medical-sistemice (afecţiuni hepatice, renale, pulmonare), musculoscheletice (artrite), pelvice locale (infecţii genitale, endometrioza, vaginita atrofică de menopauză – cea mai frecventă cauză, neoplasm genital etc.).

Cauzele farmacologice, drogurile care pot diminua funcţia sexuală: hipnoticele (alcool, barbiturice), tranchilizantele (diazepam), narcoticele (heroina), antipsihoticele (fenotiazinele), antidepresivele (inhibitori de MAO), stimulantele (cocaina, amfetamina), anorexigenele, halucinogenele, unii hormoni (progestative, contraceptive orale), antihipertensivele, în special la bărbat sau când se folosesc mai multe droguri antihipertensive, monoterapia fiind benefică (rezerpina, propranolol), anticolinergicele, diureticele (acetazolamida), toxice diverse (tutun, cafea în exces etc.).

Cele mai frecvente forme de dizarmonie pe linie feminină sunt: vaginismul primitiv sau secundar, în care muşchii pubococcigieni sunt contractaţi, nepermiţând penetraţia, dispareunia (senzaţia de insatisfacţie şi durere în timpul actului sexual) şi frigiditatea. Frigiditatea se defineşte ca starea femeii caracterizată prin imposibilitatea de a avea un orgasm obţinut prin coit vaginal cu un partener heterosexual.

Frigiditatea are mari implicaţii sociale, femeia frigidă fiind indiferentă faţă de viaţa conjugală, iar în timpul actului conjugal este frustrată de emoţiile şi senzaţiile sexuale. Din această cauză, lipsa orgasmului femeii rămâne un prilej de nemulţumiri, iar cuplul respectiv devine fragil. Femeia începe să caute orgasmul extraconjugal sau sfârşeşte prin a avea dezinteres şi refuz pentru actul sexual, fiind candidată la perversiuni sexuale.

Frecvenţa frigidităţii este importantă, fiind întâlnită la 30–35% dintre femei.

Scanned with OKEN Scanner

Frigiditatea poate fi de natură neurologică, endocrină (hiper- sau hipofuncţii, în special ovariene), secundară unor afecţiuni generale, de natură ginecologică (dispareunie) sau psihogenă. Ca şi impotenţa, frigiditatea se datorează în majoritatea cazurilor unor dereglări corticale, neurocortextul cerebral, ca mecanism de integrare psihică şi sociala, fiind esenţial în realizarea comportamentului sexual (388).

Corolar: civilizaţia, prin numeroasele ei traume, în special psihice, a dus şi la creşterea frecvenţei impotenţei şi frigidităţii, cauzele psihogene ale acestora situându-se pe primul loc. Nu trebuie neglijate nici efectele nocive ale noxelor chimice, poluării, zgomotelor, vibraţiilor, radiaţiilor, efortului fizic intens sau monoton.

Deoarece afecţiunile sexuale se pot prezenta ca acuze principale sau pot deveni aparente în cursul examinarii pe sisteme, se impune o anamneză amănunţită şi un examen general şi genital efectuat cu mare atenţie. Anamneza va preciza de când datează disfuncţia, dacă disfuncţia interesează faza de excitaţie, de orgasm, cât timp durează preludiul actului sexual, eventualele tratamente efectuate etc.

Obiectivele medicului generalist sau ale specialistului ginecolog sunt următoarele:

– precizarea naturii afecţiunii;

– recunoaşterea şi rezolvarea problemelor cauzate de factorii organici sau farmacologici;

– evaluarea necesităţii îndrumării pacientelor spre un consult interdisciplinar sau recomandarea unei psihoterapii comportamentale, a intervenţiei unui psihoterapeut în cazul problemelor sexuale mai serioase.

În cadrul dizarmoniei sexuale îşi are locul şi intersexualitatea organică, termen introdus de Goldschmidt, care defineşte un tip de sexualitate care nu este nici masculin, nici feminin, ci între sexe şi care include:

– sindromul de virilizare la femei;

– pseudohermafroditismul (masculin sau feminin);

– testiculul feminizant;

– hermafroditismul adevărat.

Unii autori încadrează în categoria dizarmoniei sexuale şi hipersexualitatea masculină sau feminină, dar care poate fi considerată şi ca o formă minoră de deviaţie de comportament (336).

Tratament

Cointeresarea ambilor parteneri în rezolvarea dizarmoniei sexuale stă la baza metodei terapeutice elaborate de Masters şi Johnson. Aceştia, prin metode şi discuţii repetate cu ambii parteneri, ajung să determine cauza şi momentul apariţiei dizarmoniei sexuale. Concomitent cu tratamentul medical adecvat, se instituie o reeducare sexuală, cu folosirea unor mijloace specifice de combatere a cauzelor apariţiei dizarmoniei sexuale, vizând înţelegerea şi depăşirea momentului dificil de catre ambii parteneri, în rezolvarea dizarmoniei sexuale.

Nu trebuie neglijat nici aspectul eticii şi mai ales al echităţii sexuale, adică obligaţia ambilor parteneri de a participa în mod egal la realizarea contactului sexual, în scopul realizării unei depline satisfacţii reciproce. De aici se trage concluzia asupra rolului afecţiunii şi respectului faţă de partener în realizarea plăcerii cu partenerul

Scanned with OKEN Scanner

ales (336). Se va insista şi asupra pregătirii cu atenţie a actului sexual, asupra preludiului, absenţa acestuia putând fi o sursă de dizarmonie sexuală.

Tratamentul igieno-dietetic vizează:

– evitarea abuzurilor alimentare generatoare de boli metabolice, ca diabetul, cauză majoră de impotenţă masculină;

– evitarea abuzurilor de toxice: tutun, alcool, cafea;

– instituirea unui regim de viaţă ordonat.

Tratamentul medicamentos sau chirurgical urmăreşte înlăturarea şi corectarea cauzelor congenitale sau dobândite enumerate la etiologie, în special a tulburărilor hormonale (prin insuficienţă sau exces). O achiziţie recentă în tratamentul frigidităţii prin hiperfoliculinemie este administrarea de Vit. B_6 1 g/zi (4 cp a 0,25 g). Frigiditatea ar fi legată de modificarea metabolismului triptofanului, antrenată de estrogeni, ceea ce provoacă o carenţă în serotonină. Prescrierea de Vit. B_6, cofactorul transformării în serotonină, permite restaurarea libidoului (212).

În tratamentul hipertensiunii arteriale se va da preferinţă monoterapiei, cu efect benefic asupra disfuncţiei sexuale, evitându-se, pe cât posibil, administrarea mai multor droguri antihipertensive. Într-o statistică recentă, în 78% din cazurile la care s-au asociat mai multe droguri antihipertensive s-a constatat afectarea orgasmului şi scăderea libidoului (422).

• Deviaţii ale comportamentului sexual

În ultimii ani, flagelul constituit de SIDA (dar şi apariţia unei noi politici de globalizare, de acceptare a diferenţelor, precum şi o susţinută campanie de afirmare a minorităţilor de tot felul) a dus la dezvoltarea spectaculoasă a studiilor privind sexualitatea umană. Aceste studii au pus sub semnul întrebării vechile concepţii medicale şi au „deplasat" limita sexualităţii patologice. Astfel, homosexualitatea (considerată înainte o deviaţie majoră de comportament) a fost eliminată încă din anul 1973 din catalogul oficial al tulburărilor de comportament, de către Asociaţia Psihiatrică Americană. Aceeaşi rezoluţie a fost adoptată în anul 1975 şi de Asociaţia Psihologică Americană, iar astăzi, deşi în unele ţări actele homosexuale continuă să fie în afara legii, ele nu mai figurează în Clasificarea tulburărilor mentale şi de comportament (ICD-10), editată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (295).

Cum a fost posibil acest lucru? În primul rând, s-a constatat că majoritatea studiilor asupra „devianţelor sexuale" erau realizate pe indivizi care apelau, dintr-un motiv sau altul, la serviciile psihologice sau psihiatrice. În al doilea rând, anumite cercetări din domeniul biochimiei, embriologiei, endocrinologiei, anatomiei şi geneticii au contestat ideea „perversităţii voluntare" a minorităţilor sexuale.

La ora actuală, Organizaţia Mondială a Sănătăţii defineşte drept tulburări mentale şi comportamentale doar entităţile de mai jos şi stabileşte criterii clare de diagnostic pentru fiecare dintre ele:

Se consideră că sexualitatea umană are patru componente: sexul biologic (înnăscut); identitatea sexuală (modul în care o persoană se percepe din punct de vedere psihologic, ca fiind bărbat sau femeie); orientarea sexuală (atracţia emoţională, sexuală sau afectivă constantă faţă de indivizi de un anume gen) şi rolul social al sexelor (*gender*, în literatura anglo-saxonă, adică apartenenţa la normele culturale specifice comportamentului feminin sau masculin).

Scanned with OKEN Scanner

Tulburări de identitate cu propriul sex	Transsexualism Transvestism cu rol dual Tulburări de identitate cu propriul sex în copilărie
Tulburări ale preferinţei sexuale (parafilii)	Fetişism Transvestism fetişistic Exhibiţionism Voyeurism Pedofilie Sado-masochism Anoxifilie Frotteurism Necrofilie etc.
Tulburări psihologice şi comportamentale asociate cu dezvoltarea şi orientarea sexuală	Tulburare de maturare sexuală Orientare sexuală egodistonică Tulburare a relaţiei sexuale

1. Tulburări de identitate cu propriul sex. *Transsexualismul* reprezintă o tulburare de identitate cu propriul sex, manifestată prin dorinţa de a trăi şi de a fi acceptat ca membru al celuilalt sex. Indivizii transsexuali se simt „captivi" într-un corp ce nu le aparţine. Astfel, deşi majoritatea au o atracţie sexuală pentru persoane de acelaşi sex, se consideră heterosexuali.

Conform ICD-10, nu se poate pune diagnosticul de transsexualism decât pentru pacienţii care prezintă o identitate transsexuală cel puţin 2 ani şi la care aceasta nu este simptomul unei boli mentale, ca schizofrenia, nici asociată cu vreo anomalie intersexuală (ambiguitate sexuală), genetică sau cromozomică.

Această formă de tulburare se asociază cu un oarecare grad de tulburare de personalitate, cu fenomene de anxietate şi depresie. Prevalenţa sa în totalul populaţiei se estimează a fi de 1 la 30 000 pentru bărbaţi şi 1 la 100 000, pentru femei.

Transsexualii fac în general eforturi mari pentru a se integra în societate. De altfel, tulburarea de identitate este atât de gravă, încât nu doar că evită relaţiile sexuale sau chiar masturbarea, din cauza ororii de propriile organe genitale, dar s-au raportat şi cazuri de automutilare. Conform unui raport întocmit de Richards Heuer pentru CIA (raport ce evalua periculozitatea socială a angajării homosexualilor, transsexualilor şi transvestiţilor în armată), mulţi tineri bărbaţi transsexuali trec printr-o perioadă de „hipermasculinitate", în care încearcă cu disperare să se adapteze valorilor masculine. Astfel, un psihiatru de la baza aeriană americană Wright-Patterson a raportat că, în doar 3 ani de activitate, a diagnosticat 11 cazuri de bărbaţi transsexuali, ce se angajaseră în rândurile armatei.

După obţinerea diagnosticului pozitiv (după trecerea celor doi ani de teste), pacientul poate urma tratamentul medical şi chirurgical pentru schimbare de sex. La bărbaţi, acesta include: tratament estrogenic (pentru toată viaţa), depilare definitivă, reconfigurarea cartilajului laringeal, scurtarea coardelor vocale, reconfigurarea mandibulei, penectomie, mamoplastie, liposucţiune, construirea unui neovagin. La femei, tratamentul constă în: administrare de testosteron, chirurgie

Scanned with OKEN Scanner

plastică facială, histerectomie, ovariectomie, mastectomie, reconfigurarea peretelui toracic, genitoplastie, implant testicular, construirea unui neopenis.

• *Transvestismul cu rol dual* constă în purtarea îmbrăcămintii sexului opus, în mod sporadic, fără excitare sexuală şi fără dorinţa de schimbare a sexului.

• *Tulburarea de identitate cu propriul sex în copilărie*, mai frecventă la băieţi, duce (conform studiilor OMS) în 1/3 – 2/3 din cazuri la o orientare homosexuală a adultului, mai rar la transsexualism.

2. Tulburări ale preferinţei sexuale (parafilii). Sunt acele fantezii, nevoi sau comportamente sexuale în care sunt implicate obiecte, suferinţa sau umilirea propriei persoane sau a alteia, copii sau alţi parteneri care nu îşi dau consimţământul.

• *Fetişismul* este o parafilie în care pacientul utilizează obiecte neînsufleţite pentru excitarea şi satisfacerea sexuală. ICD-10 avertizează că nu se poate pune diagnosticul de fetişism decât dacă fetişul reprezintă cea mai importantă sursă de excitare sexuală a pacientului, sau dacă este esenţial pentru obţinerea satisfacţiei sexuale.

Fetişismul se manifestă faţă de obiecte care vin în contact cu corpul omenesc – obiecte de îmbrăcăminte, încălţăminte. În alte cazuri, fetişismul se manifestă doar faţă de o anumită textură (cauciuc, plastic, piele).

• *Transvestismul* sau *transvestismul fetişistic* este o formă de parafilie în care subiectul se îmbracă în haine aparţinând sexului opus. Se deosebeşte de transvestismul transsexual prin faptul că pacientul asociază această practică cu excitaţia sexuală, iar după producerea orgasmului, încearcă să scape cât mai repede de hainele respective. Conform ICD-10, survine la bărbaţi heterosexuali (deşi s-au raportat cazuri, extrem de rare, de transvestism feminin) şi poate fi un stadiu precoce în dezvoltarea transsexualismului. Richards Heuer descrie şi o etapă „intermediară" între aceste tulburări, numită *gynemimesis* la subiecţii de sex masculin şi *andromimesis* la cei de sex feminin. În această etapă, subiectul se îmbracă permanent în haine aparţinând sexului opus (şi trăieşte ca o persoană de sex opus), dar nu manifestă nici o dorinţă de a-şi modifica anatomia.

Deşi purtarea hainelor tipice pentru sexul opus este clasificată ca o formă de parafilie de către Organizaţia Mondială a Sănătăţii, transvestismul suferă, la rândul său, un proces de reevaluare în mediile ştiinţifice internaţionale. Astfel, Asociaţia Psihiatrică Americană a decis, în anul 1995, că transvestismul cu rol dual sau transvestismul fetişistic pot fi diagnosticate ca tulburare mentală doar dacă sunt însoţite de unul dintre următoarele trei criterii: inadaptare psihologică; handicap ocupaţional sau de alt tip; comportament cu risc crescut, ce rezultă în rănirea fizică, incapacitatea de a păstra un serviciu, dezmembrarea familiei, comiterea de acte infracţionale etc.

Diagnosticarea subiectului ca suferind de transvestism fetişistic nu mai este însă limitată la purtarea propriu-zisă a hainelor specifice celuilalt sex. Fanteziile puternice, obsesive, intens sexualizate asupra acestui act sunt suficiente pentru a justifica încadrarea subiectului în această tulburare.

• *Exhibiţionismul* este o parafilie caracterizată prin expunerea în public a organelor genitale, de cele mai multe ori fiind urmată de masturbaţie. Subiectul este un bărbat heterosexual, care în unele cazuri poate avea o viaţă de familie cvasinormală, dar care manifestă această tulburare în momentele de stres emoţional şi culpabilizează acest fapt.

Scanned with OKEN Scanner

• *Voyeurismul* este o perversiune sexuală care constă în fantezii, nevoi sau comportamente sexuale recurente şi intense, ce implică observarea unei persoane care se dezbracă, a unui raport sexual sau a unor scene erotice şi pornografice. De obicei, se însoţeşte de excitare sexuală, respectiv de masturbare.

• *Pedofilia* este o formă de deviere a comportamentului sexual în care individul este atras catre copii, cu care încearcă să-şi satisfacă pornirile erotice.

Conform DSM-IV, diagnosticul de pedofilie se pune doar în cazul unui pacient în vârstă de cel puţin 16 ani şi cu cel puţin 5 ani mai în vârstă decât victima sa. Se manifestă aproape exclusiv la bărbaţi.

• *Sadismul* este o perversiune sexuală în care individul realizează orgasmul numai prin provocarea durerii la partener sau prin umilirea acestuia. Denumirea acestei tulburări provine de la scriitorul Donatien Alphonse Francoise, Marchiz de Sade (1740–1819), care a descris asemenea acte.

În sadism, limita realizării sexuale se îndepărtează în mod permanent, în final ajugându-se la reale acte de cruzime, mergând uneori până la crimă.

Există încă prea puţine studii ştiinţifice în ceea ce priveşte acest tip de parafilie, sau efectele pe termen lung ale terapeuticii. În general, tratamentul include psihoterapie comportamentală, administrare de hormoni antiandrogeni, administrare de litiu (422).

• *Masochismul* sau *algofilia* este o perversiune sexuală în care individul realizează un orgasm numai în prezenţa suferinţei fizice proprii, când este lovit, maltratat, flagelat sau supus unei situaţii umilitoare.

Numele acestei perversiuni sexuale provine de la scriitorul austriac Leopold Sacher Masoch (1835–1895), care a cerut primei sale soţii să fie biciuit zilnic.

O formă deosebit de periculoasă de masochism este *hipoxifilia*, care poate duce la moarte accidentală. Persoanele hipoxifile ajung la excitaţie sexuală prin privarea de oxigen; această privare se realizează prin comprimarea toracelui, utilizarea unui ştreang, introducerea capului într-o pungă de plastic sau utilizarea de nitriţi volatili (care scad temporar oxigenarea cerebrală, prin producerea vasodilataţiei periferice).

Adeseori, acelaşi individ obţine satisfacţie atât din activităţi sadice, cât şi masochistice (**sado-masochism**). Şi în acest caz, OMS avertizează că pentru a pune un diagnostic pozitiv de sado-masochism, trebuie ca aceste activitaţi să reprezinte cea mai importantă sursă de stimulare sexuală a pacientului sau să fie indispensabile pentru obţinerea satisfacţiei sexuale.

• *Frotteurismul* reprezintă fanteziile, necesitatea sau comportamentul sexual recurent şi intens, ce implică atingerea sau frecarea de o persoană fără consimţământul acesteia, de obicei în locuri publice aglomerate.

• *Necrofilia* este o formă de parafilie în care individul urmăreşte realizarea actului sexual cu cadavre. Este o perversiune urmărită şi pedepsită de lege, din cauza consecinţelor sociale şi legale extrem de grave. Conform ICD-10, constituie o formă de sado-masochism.

• *Zoofilia* (bestialitatea) este o formă de perversiune sexuală în care individul, bărbat sau femeie, încearcă să-şi satisfacă viaţa sexuală cu animale; este pedepsită de lege.

Primele mărturii despre bestialitate sunt desenele de pe vasele etrusce, care reprezintă acte de sodomie şi bestialitate. Legenda Minotaurului este de asemenea

Scanned with OKEN Scanner

o dovadă a acestor perversiuni, având la bază moravurile sexuale ale Cretei antice. După cum se ştie, Minotaurul, o vietate jumătate taur, jumătate om, s-a născut din relaţia soţiei legendarului rege Minos din Creta, cu un taur. Supărat, regele Minos a construit pentru Minotaur un labirint foarte complicat, din care nu a mai putut ieşi cât timp a trăit (340).

• *Azoofilia* sau pigmalionismul (Pigmalion) este o deviere de comportament sexual în care individul este excitat în prezenţa unei opere de artă, nud, pictură sau sculptură, cu răsunet unic sexual.

• *Incestul* reprezintă realizarea de raporturi sexuale cu rude apropiate: părinţi – copii, frate – soră şi este o gravă deviere de comportament, situată în afara moralităţii şi eticii sociale. Incestul este pedepsit prin lege şi constituie un grav pericol pentru societate, atât prin aberaţiile genetice pe care procrearea între rudele apropiate le poate genera (de unde şi indicaţia de avort în aceste cazuri), cât şi prin descompunerea morală a individului (336).

Pentru tratamentul parafiliilor, după Goldberg, s-au încercat următoarele variante:

a. terapia cu antiandrogeni, pentru a scădea tendinţele sexuale aberante la pacienţii de sex masculin. Deşi s-au raportat rezultate bune în programe pe termen lung, în care s-a asociat administrarea intramusculară de antiandrogeni cu psihoterapia, efectele secundare sunt redutabile, putând duce la: hipertensiune sistolică, litiază biliară, infertilitate, modificări ale toleranţei la glucoză;

b. terapia cu Leuprolide (un analog sintetic al GnRH, folosit în tratamentul cancerului de prostată), care scade testosteronul până la nivelul de castrare. Această variantă pare mai bună, deşi la începutul tratamentului se observă uneori o exacerbare a simptomelor, datorită unor creşteri tranzitorii ale testosteronului. Există şi preparate de depozit, care se pot administra o dată pe lună;

c. administrarea orală de estrogeni (etinilestradiol, 0,10 mg/zi), dar efectele sunt mai slabe decât în cazul terapiei cu antiandrogeni.

3. Tulburări psihologice şi comportamentale asociate cu dezvoltarea şi orientarea sexuală. Deşi OMS stipulează clar că „orientarea sexuală, prin ea însăşi, nu este considerată o tulburare", sunt încadrate la acest punct situaţiile de disconfort psihic ce însoţesc incertitudinea asupra propriei orientări sau identităţi sexuale (tulburare de maturare sexuala), neacceptarea propriei orientări sexuale (orientare sexuală egodistonică) sau dificultăţile de formare/menţinere a unei relaţii stabile cu un partener (tulburare a relaţiei sexuale).

• Homosexualitatea

Homosexualitatea reprezintă o atracţie emoţională, sexuală sau afectivă, pentru o persoană de acelaşi sex, precum şi orice formă de comportament sexual asociată cu acestea. Prevalenţa homosexualităţii în populaţia generală rămâne însă un subiect controversat. Într-un studiu realizat în anul 1948 şi care a inclus 5 000 de persoane, Alfred Kinsey a estimat că 10% dintre bărbaţi aveau un comportament mai mult sau mai puţin homosexual pentru cel puţin trei ani din viaţă, iar aproximativ 4% erau exclusiv homosexuali pe toată durata vieţii. Tot Kinsey (1953) a găsit că 4% din populaţia feminină avea o orientare homosexuală persistentă între vârstele de 20 şi

Scanned with OKEN Scanner

35 de ani, în timp ce Kenyon (1980) a conchis că o femeie din 45 este preponderent lesbiană.

Cifrele obţinute de Kinsey au bulversat lumea medicală a epocii. El a estimat, de pildă, că 50% dintre bărbaţi nu erau exclusiv heterosexuali şi că 37% avuseseră o experienţă homosexuală dusă până la orgasm; pentru populaţia feminină, a indicat un procent de 28% care avuseseră o experienţă homosexuală, dintre care 13% atinseseră orgasmul. Aceste constatări au fost reunite în două volume rămase celebre, „Comportamentul sexual al bărbatului" (*Sexual Behavior in the Human Male*, 1948) şi „Comportamentul sexual al femeii" (*Sexual Behavior in the Human Female*, 1953). Enormitatea cifrelor a fost atribuită de criticii lui Kinsey faptului că în loturile de subiecţi examinaţi a inclus persoane marginale, cu o rată neobişnuit de mare a homosexualităţii (criminali etc.). O altă explicaţie ar fi aceea că el a operat cu un concept „extins" al homosexualităţii (descris de Scala Kinsey), care permitea o gradare mai detaliată a orientării sexuale decât cea oferită de categorisirea hetero/bi/homosexualitate. Concepută iniţial pentru a studia experienţa sexuală umană (adică istoria personală), scala Kinsey propune un model continuu al comportamentului sexual, de la exclusiv heterosexual la exclusiv homosexual, având şapte intervale egale, numerotate în felul următor:

1 = experienţă sexuală şi/sau atracţie exclusiv pentru sexul opus;
2 = experienţă sexuală şi/sau atracţie incidentală pentru acelaşi sex, predominant pentru sexul opus;
3 = experienţă sexuală şi/sau atracţie substanţială pentru acelaşi sex, dar peste jumătate pentru sexul opus;
4 = experienţă sexuală şi/sau atracţie ambivalentă;
5 = experienţă sexuală şi/sau atracţie peste jumătate pentru acelaşi sex, dar substanţială pentru sexul opus;
6 = experienţă sexuală şi/sau atracţie predominantă pentru acelaşi sex, dar incidentală pentru sexul opus;
7 = experienţă sexuală şi/sau atracţie exclusiv pentru acelaşi sex.

Scala Kinsey se foloseşte şi astăzi, pentru evaluarea orientării sexuale a unui subiect. Fritz Klein şi colab. (1990) au extins însă această metodologie de evaluare, prin crearea Scalei Klein a orientării sexuale, considerată a fi mai sensibilă.

Scala Klein foloseşte tot şapte categorii, ca şi cea a lui Kinsey, dar se bazează pe criterii mult mai puţin „încărcate" emoţional. Orientarea sexuală se clasifică după cum urmează:

1 = doar pentru sexul opus;
2 = mai ales pentru sexul opus;
3 = ceva mai mult pentru sexul opus;
4 = pentru ambele sexe în mod egal;
5 = ceva mai mult pentru acelaşi sex;
6 = mai ales pentru acelaşi sex;
7 = doar pentru acelaşi sex.

Klein examinează factorul timp cu mai multă atenţie decât Kinsey. El analizează comportamentul sexual în prezent (ultimele 12 luni), în trecut (cu peste 12 luni în urmă) şi în mod ideal (adică intenţiile sau previziunile despre viitor ale cuiva).

Scanned with OKEN Scanner

Dar cea mai importantă inovaţie a lui Klein este faptul că el include multe alte aspecte ale orientării sexuale, în afară de comportamentul sexual în sine. Printre acestea se numără atracţia sexuală, fanteziile sexuale, preferinţa emoţională, preferinţa socială, preferinţa pentru un stil de viaţă şi identitatea sexuală. Ulterior, Bobbi Keppel şi Alan Hamilton aveau să adauge la aceste criterii şi identitatea politică (modul de relaţionare cu restul societăţii).

Un asemenea studiu permite observarea mai multor aspecte ale orientării sexuale în timp şi poate fi folosit ca bază pentru discutarea şi identificarea punctelor comune şi a diferenţelor.

Concluziile unei cercetări conduse în aceşti termeni, de către Keppel şi Hamilton (1998) au fost următoarele:

- identitatea sexuală (modul în care oamenii se văd pe ei înşişi) diferă uneori de tipul de comportament sexual;
- oamenii care se consideră bisexuali, heterosexuali sau homosexuali sunt foarte asemănători în unele aspecte şi foarte diferiţi în altele. De exemplu, atât femeile, cât şi bărbaţii, arată o preferinţă socială pentru persoanele de acelaşi sex. Mai mult, majoritatea oamenilor (bărbaţi sau femei, homosexuali, bisexuali sau heterosexuali) au o preferinţă emoţională pentru femei, ca prietene apropiate;
- identitatea sexuală poate fi fluidă (cel puţin pentru unele persoane) şi se poate schimba de la o perioadă la alta. Identitatea unei persoane se poate muta către o nouă poziţie pe scală;
- mai mulţi oameni în vârstă au avut relaţii sexuale cu ambele sexe decât tinerii. Este un fapt care contravine unei prejudecaţi vechi, conform căreia experimentarea sexuală este mai frecventă la tineri, dar neobişnuită la adulţi;
- chiar dacă cineva a avut diferite identităţi sexuale în diferite momente, fiecare dintre acestea a fost adecvată şi validă pentru acea persoană, în acel moment;
- în unele cazuri, persoanele bisexuale nu sunt agreate de comunităţile homosexuale, atitudine numită adesea „bifobie". În aceste comunităţi, un individ care în mod normal s-ar identifica drept bisexual fie alege o orientare heterosexuală sau homosexuală, fie „pendulează" între cele două.

Comportamentul homosexual masculin include contacte oral-genitale, masturbare reciprocă şi mai rar, sex anal. În aceste activităţi, partenerii schimbă de cele mai multe ori rolurile între ei, dar în unele cupluri unul dintre parteneri este întotdeauna pasiv, iar celălalt întotdeauna activ.

Conform lui M. Gelder, D. Garth şi R. Mayou, tipurile de comportament adoptate de homosexualii bărbaţi sunt foarte diferite (de la comportamente pe deplin acceptabile din punct de vedere social, până la cele marginale, constând în adoptarea unui stil de viaţă promiscuu). În general însă, relaţiile între bărbaţii homosexuali durează mai puţin decât relaţiile heterosexuale sau decât cele dintre femeile homosexuale. Problemele pentru care pot recurge la tratament psihiatric sunt diverse, dar ţin mai ales de dificultatea de a-şi accepta propria orientare sexuală, de problemele găsirii unui partener, de respingerea lor de către familie sau societate sau de coexistenţa unui dezechilibru psihic (schizofrenie). Se descrie şi o homosexualitate pasageră (apărută la adolescenţă), precum şi una latentă (ce apare numai în momentele de depresie şi stres, de cele mai multe ori pe măsură ce subiectul înaintează în vârstă).

Scanned with OKEN Scanner

Comportamentul homosexual feminin constă în contacte oral-genitale, masturbare reciprocă, presiune genitală (tribadism) sau introducere de vibratoare sau penisuri artificiale în vagin. Rolurile activ/pasiv sunt îndeplinite pe rând, dar în unele cupluri una dintre partenere poate prefera preluarea rolului activ de cele mai multe ori.

Lesbienele au, în general, un stil de viaţă mai retras decât bărbaţii homosexuali şi au tendinţa să întreţină relaţii mai stabile; în consecinţă, suferă mai puţin de singurătate sau depresie la vârsta a treia, decât aceştia (The Oxford Textbook of Psychiatry).

Cauzele comportamentului homosexual

Cauzele comportamentului homosexual nu sunt încă elucidate. S-au emis însă mai multe teorii, de către specialişti din diverse zone de cercetare.

Teoria influenţei mediului. Această teorie, probabil cea mai răspândită dintre toate, pune apariţia homosexualităţii pe seama unor determinanţi psihologici şi sociali. Studii de antropologie socială au relevat, de exemplu, că în societăţile mai permisive, numărul de persoane homosexuale tinde să fie mai mare decât în cele în care homosexualitatea este respinsă pe criterii religioase sau morale (*The Oxford Textbook of Psychiatry*).

Mediul familial poate fi un alt factor determinant. În cazul bărbaţilor homosexuali, a fost incriminată fie o prezenţă paternă slabă – sau absenţa tatălui – în copilărie (Bieber, 1962), fie existenţa unei mame prea intime şi prea protectoare. Însă acest gen de concluzii se bazează pe povestiri retrospective ale subiecţilor, despre relaţiile cu părinţii lor – prin urmare sunt prea puţin relevante. Dacă există vreo legătură între modul de educare a copiilor şi homosexualitate, aceasta se referă mai degrabă la o inhibiţie a comportamentului heterosexual decât la o determinare specifică a homosexualităţii (M. Gelder, D. Garth, R. Mayou).

Cât priveşte femeile homosexuale, unii cercetători au relevat existenţa unei relaţionări slabe în copilărie cu ambii părinţi. S-a constatat că aproximativ un sfert dintre lesbiene provin din familii dezmembrate. Ca şi în cazul bărbaţilor homosexuali, a fost incriminată şi inhibarea comportamentului heterosexual (de către un mediu familial prea strict). Din cauză că în general se manifesta mai târziu decât homosexualitatea masculină (uneori după o căsătorie sau o relaţie heterosexuală), s-a considerat multă vreme că lesbianismul se datorează unei experienţe traumatice cu sexul opus.

Teoria eredităţii. Încă din anul 1952, Kallman a raportat o homosexualitate 100% identică în cazul a 40 de perechi de gemeni monozigoţi de sex masculin, şi de 12% concordanţă, în cazul a 26 de perechi de gemeni dizigoţi. Aceste date nu au fost confirmate, dar în anul 1985 s-a întreprins un studiu similar, privind pattern-ul de homosexualitate în familie, de către Richard Pillard şi James Weinrich, de la Boston University. Aceştia au arătat că un bărbat homosexual are un frate de asemenea homosexual în 57% din cazuri pentru gemenii monozigoţi, în 24% din cazuri pentru gemenii dizigoţi şi în 13% din cazuri pentru fraţii obişnuiţi. În ce priveşte femeile, sora unei lesbiene este de asemenea lesbiană în 50% din cazuri pentru gemenele monozigote, în 16% din cazuri pentru gemenele dizigote şi în 13% din cazuri, pentru surorile negemene (Simon LeVay, Dean Hamer, 1997). Ulterior, J. Michael Bailey şi

Scanned with OKEN Scanner

colab. au estimat că heritabilitatea, în cazul orientării sexuale, este de aproximativ 53% pentru bărbaţi şi 52% pentru femei.

Un studiu mai extins a fost cel iniţiat de National Cancer Institute şi condus de D. Hamer, S. Hu, V. Magnuson, N. Hu şi A. Pattatucci care, operând cu o definiţie mai strictă a homosexualităţii, au obţinut o proporţie de 14% cazuri de homosexualitate, pentru bărbaţii care au un frate homosexual, şi 2%, pentru cei care nu au. Se observă că procentul de 2% este mai mic decât cel estimat anterior de către Kinsey (4–10%), dar concordă şi cu alte studii recente.

O altă descoperire interesantă a fost că în 7% din cazuri, bărbaţii homosexuali aveau un unchi din partea mamei de asemenea homosexual, iar în 8%, un văr, tot din partea mamei. În familiile în care existau doi fraţi homosexuali, şansele creşteau la 10, respectiv 13%.

Conform lui LeVay (1997), aceste date s-ar fi putut explica prin trei ipoteze: o mai bună relaţionare cu rudele materne, la bărbaţii homosexuali (care nu ar fi cunoscut, deci, situaţia din familia tatălui); existenţa unei gene specifice pe unul dintre autozomi, genă care ar putea exista la ambele sexe, dar se exprimă doar la cel masculin (ceea ce ar explica neeliminarea ei în cursul evoluţiei genetice a speciei); o transmitere X-linkată.

Într-adevăr, cromozomul X fiind singurul moştenit exclusiv de la mamă, există şanse importante ca o posibilă „genă a homosexualităţii" să se situeze la acest nivel.

Urmărind această din urmă ipoteză, Hamer şi colab. au utilizat reacţia de polimerizare în lanţ, pentru a găsi markeri informativi, iar apoi au separat fragmentele obţinute prin electroforeză în gel. Au selectat 40 de familii nucleare, în care existau doi băieţi homosexuali, verificând, pentru fraţii respectivi şi pentru mamele şi surorile acestora, coincidenţa a 22 de markeri, situaţi în diferite puncte ale cromozomului X. Teoretic, fiecare pereche de fraţi ar fi trebuit să aibă în comun aproximativ jumatate din ADN-ul conţinut în cromozomul X.

Astfel s-a descoperit că, dacă în cea mai mare parte a cromozomului X markerii erau distribuiţi la întâmplare, la 33 din cele 40 de perechi de fraţi homosexuali (83%), exista o concordanţă a unui set de 5 markeri. Aceştia erau situaţi în zona Xq28, din vârful braţului lung al cromozomului X. S-a calculat că posibilitatea ca acest fapt să fie întâmplător era mai mică de 1 la 200, iar un studiu efectuat pe un grup martor nu a relevat aceeaşi concordanţă.

Acest studiu, care a deschis o etapă nouă în cercetarea homosexualităţii, rămâne totuşi extrem de contestat. Prima acuză care i s-a adus a fost că a recurs la un lot insuficient de subiecţi. În plus, nu s-a reuşit izolarea unei anumite gene; Xq28 ocupă, este adevarat, sub 0,2% din totalul genomului uman, dar este extrem de bogată în locusuri genetice (aproximativ 200).

Concordanţa nu a fost nici ea deplină (33 din 40 de perechi de fraţi). Autorii studiului s-au bazat pe faptul că mama prezenta homozigotism la nivelul locusului legat de orientarea sexuală, sau s-a produs o recombinare între locus şi o genă marker, sau există heterogenitate genetică, sau pur şi simplu orientarea sexuală este influenţată şi de surse negenetice!

Această teorie mai are dezavantajul că nu explică existenţa homosexualităţii feminine. O repetare a studiului pe un lot de lesbiene, de către acelaşi colectiv de

Scanned with OKEN Scanner

cercetători, nu a dat aceleaşi rezultate. Iar ideea „continuumului" orientării sexuale (de la exclusiv homosexual la exclusiv heterosexual) îşi pierde credibilitatea, în cazul existenţei unui determinism genetic – deşi subiecţii au fost selectaţi utilizându-se un chestionar Kinsey!

În fine, rămâne sub semnul întrebării modul în care o anumită genă poate influenţa orientarea sexuală masculină.

S-au emis mai multe teorii. Prima a fost că presupusa genă ar modifica sinteza hormonală sau metabolismul. Această ipoteză părea susţinută de faptul că tot pe cromozomul X se află locusul receptorilor hormonilor androgeni, care codează o proteină esenţială pentru masculinizare. Însă un studiu efectuat de o echipă de cercetători de la Johns Hopkins University, care au comparat structura moleculară a genei receptorilor androgenilor pe un lot de bărbaţi homosexuali şi unul de bărbaţi heterosexuali, a relevat nu doar că între subiecţii homosexuali şi cei heterosexuali nu existau diferenţe notabile în secvenţele de codare ale proteinelor, dar însuşi locusul receptorilor androgenici se află la distanţă de Xq28, în zona Xq11.

O altă ipoteza este cea a lui Simon LeVay, conform căreia Xq28 ar influenţa indirect dezvoltarea regiunilor cerebrale care prezintă dimorfism sexual – nucleii interstiţiali ai hipotalamusului anterior, în special INAH3. Astfel, în viaţa intrauterină, s-ar stimula supravieţuirea unor anumiţi neuroni la fetuşii masculini preheterosexuali şi s-ar promova moartea acestora, la fetuşii prehomosexuali.

Teoria neuroanatomică. LeVay îşi baza ipoteza de mai sus pe studiile proprii, prin care a încercat să verifice dacă INAH 2 sau 3 (nuclei semnificativ mai mari la bărbaţi decât la femei) ar fi, în general, mai mari la persoanele orientate sexual spre femei (bărbaţi heterosexuali şi femei homosexuale) decât la persoanele orientate sexual spre bărbaţi (bărbaţi homosexuali, femei heterosexuale). Cercetările sale au fost realizate pe un lot de bărbaţi homosexuali şi heterosexuali morţi de SIDA. Conform lui LeVay, volumul nucleului INAH3 era, într-adevăr, de peste două ori mai mare la bărbaţii heterosexuali ($0,12 \pm 0,01$ mm^3) faţă de cel al bărbaţilor homosexuali ($0,051 \pm 0,01$mm^3). El nu a putut verifica această ipoteză şi în cazul femeilor homosexuale, din cauza absenţei unui lot reprezentativ.

Conform lui Petru Derevenco, cercetările lui LeVay au fost la rândul lor contestate, din cauza lotului insuficient de subiecţi şi a faptului că au fost întreprinse pe bolnavi decedaţi de SIDA – boală care ar fi putut eventual afecta structurile neuroanatomice.

În general, studiile neuroanatomice au relevat diferenţe între bărbaţii heterosexuali şi cei homosexuali la nivelul a trei structuri anatomice: al treilea nucleu interstiţial al hipotalamusului anterior, comisura anterioară şi nucleul suprachiasmatic.

Teoria hormonală. Se bazează pe faptul că fetusul mamiferelor, iniţial bipotenţial din punct de vedere sexual, este supus unor procese secvenţiale de diferenţiere, ce vizează iniţial glandele sexuale, iar ulterior creierul (106). Această diferenţiere constă în: (1) masculinizare determinată de testosteron; (2) defeminizare datorată factorului inhibitor müllerian; (3) feminizare provocată de LH şi estrogeni. Dereglările acestor secvenţe ar putea provoca schimbarea orientării sexuale a individului.

Studiile efectuate pe oameni (Money, Ehrhardt) au demonstrat că în cazul fetiţelor expuse prenatal la hormoni androgeni (administraţi mamelor gravide în scop terapeutic), aproximativ 50% se comportă ca băieţii, iar în cazul celor expuse la estrogeni, există o incidenţă crescută a comportamentului homosexual (106). Conform

Scanned with OKEN Scanner

aceleiaşi teorii, homosexualitatea masculină ar fi determinată de un deficit prenatal de androgeni, o insuficientă masculinizare şi defeminizare. Din contră, excesul de androgeni ar media homosexualitatea feminină.

Secvenţialitatea precisă a acestor perioade nu a putut fi însă determinată şi nu pot fi excluse influenţele altor hormoni, rolul factorilor psihosociali etc. P. Derevenco citează chiar o ipoteză emisă de Bredlove (1997), conform căreia lanţul cauzal ar fi invers, comportamentul sexual al adultului putând influenţa morfologia neuronală. În plus, nivelul sangvin al hormonilor sexuali nu este semnificativ diferit la persoanele homosexuale adulte faţă de cele heterosexuale, iar administrarea de hormoni androgeni sau estrogeni la adulţi nu influenţează orientarea lor sexuală.

Influenţa stresului matern. În fine, o teorie extrem de interesantă este cea a influenţei stresului matern. P. Derevenco citează cercetările lui Dörner şi colab. (1993), care au demonstrat experimental că stresul aplicat şobolancelor provoacă la puii masculi o insuficienţă a secvenţelor de defeminizare şi masculinizare şi „degradări" ale diferenţelor sexuale. La specia umană, aceiaşi cercetători au relevat o incidenţă crescută a homosexualităţii la bărbaţii germani născuţi între 1934 şi 1948, datorită stresului remarcabil la care fuseseră supuse mamele lor.

Mecanismul prin care ar acţiona stresul ar fi, la bărbaţi, scăderea secreţiei de testosteron şi creşterea prolactinei.

Fiecare dintre teoriile de mai sus prezintă anumite puncte slabe. Înnăscută sau dobândită, homosexualitatea există totuşi, într-un procent aproximativ constant, în toate tipurile de societate. Tentativele de a o „vindeca" (prin consiliere psihologică, terapie aversivă, tratament hormonal etc.) au dat în general greş, iar în cazurile în care s-au raportat totuşi succese, ele nu au fost semnificative numeric sau nu au fost urmărite în timp. Pe de altă parte, s-au înregistrat treceri spontane ale unor indivizi de la o orientare sexuală la alta.

În anul 1990, Asociaţia Psihologică Americană a declarat că nu există dovezi ştiinţifice că terapia de schimbarea orientării sexuale este eficientă şi că nu poate face mai mult rău decât bine...

În loc de concluzie – pledoarie pentru o educaţie sexuală corectă

Ajunşi la sfârşitul acestui capitol al deviaţiilor de comportament sexual, se desprinde imperios necesitatea unor măsuri profilactice şi terapeutice, întreprinse de medic, în cadrul cărora educaţia şi reeducarea sexuală sunt cele mai sigure metode de rezolvare. Fără îndoială că prima măsură este educarea educatorilor, de unde şi necesitatea înarmării medicului cu aceste date asupra sexualităţii normale şi patologice, în vederea combaterii dizarmoniei sexuale şi deviaţiilor de comportament sexual (336).

Sarcina primordială a educaţiei sexuale o constituie dezvoltarea şi consolidarea stării de sănătate sub aspect fizic şi moral, urmărind totodată subordonarea vieţii sexuale întăririi rolului familiei, nucleul de bază al fiecărei societăţi. În acest sens, o viaţă sexuală raţională, corectă, cu satisfacerea deplină a ambilor parteneri, cu stimularea emoţiilor pozitive, fundamentată pe sentimentul iubirii şi respectului între parteneri, este cea mai bună cale de combatere şi prevenire a dizarmoniei sexuale, precum şi a deviaţiilor de comportament sexual (336).

Scanned with OKEN Scanner

Educaţia sexuală nu urmăreşte stingerea instinctului sexual, ci dimpotrivă, dirijarea acestuia în direcţia realizării, din activitatea sexuală, a unei surse de fericire şi satisfacţie familială, urmăreşte armonizarea plăcerii morale cu cea fizică. Privind astfel lucrurile, educaţia sexuală devine o parte componentă a educaţiei sanitare şi implicit a educaţiei multilaterale, pe care trebuie să o capete şi să şi-o însuşească fiecare tânăr – bărbat sau femeie.

În această perspectivă, educaţia sexuală este produsul coroborării unor multiple noţiuni de biologie ale reproducerii umane, anatomie şi fiziologie, date de cultură generală, literatură, film, pictură şi sculptură (336).

Educaţia sexuală se adresează în primul rând tinerilor de ambele sexe. Fetele şi băieţii din zilele noastre se maturizează mai repede decât în trecut, asistăm astăzi la o instalare precoce a pubertăţii, favorizată de factori multipli (industrializare, contactul cu materiale erotice, film, literatură etc.).

Întâlnirea tânărului cu sexul opus nu mai poate fi lăsată la voia întâmplării şi numai sub imperiul instinctului sexual (338). Aşa cum subliniază, pe bună dreptate, profesorul V. Luca, astăzi sunt inadmisibile reproducerea întâmplătoare, accidentală şi de multe ori nedorită, practicile greşite de igienă generală şi sexuală, lipsa de educaţie în problemele reproducerii, din care derivă o bogată patologie.

Interdicţiile, pudicitatea falsă, ascunderea anumitor adevăruri biologice, nu fac decât să întârzie rezolvarea corectă a relaţiilor dintre sexe – Havelock Ellis considerând primejdios sistemul tăcerii în materie sexuală.

Excesul de morală duce la patologie sexuală, aşa cum a dovedit psihiatrul vienez Freud.

Ignoranţa şi ipocrizia care învăluie sexualitatea au ca efect devierile de comportament sexual, perversităţile.

După profesorul Traian Rebedea, cu cât aceste probleme vor fi discutate şi lămurite mai amplu şi mai pe înţeles, cu atât mai curând vor fi înlăturate desfrâul, libertinajul, cinismul, dispreţul pentru sexul opus, neglijarea familiei şi a copiilor şi, nu în ultimul rând, devierile de la comportamentul sexual normal.

Tinerii trebuie învăţaţi că natura pedepseşte atât abuzul, cât şi abstinenţa sexuală. Singura soluţie este o educaţie sexuală corectă, completă, aşa cum se pronunţă Havelock Ellis, cunoscutul specialist în psihologia sexuală.

Educaţia sexuală corectă trebuie să-i deprindă pe bărbat şi pe femeie, pe tineri şi tinere, să vorbească şi să scrie despre problemele sexuale cu aceeaşi naturaleţe şi cu aceeaşi lipsă de prejudecată ca despre orice problemă curentă.

Numai o educaţie sexuală corectă poate conduce la eliminarea pornografiei, care nu este, în fond, decât exploatarea comerciala, de către spirite venale, a curiozităţii sexuale. Satisfacerea curiozităţii sexuale printr-o educaţie sexuală corectă va înlătura în mod firesc şi pornografia şi pe pornografi.

Valul de erotism şi pornografie a produs şi produce o adevărată poluare morală a tineretului din numeroase ţări, prin difuzarea anuală a zeci de milioane de reviste şi publicaţii pornografice, cum se întâmplă azi şi în ţara noastră. În faţa acestei situaţii, cercuri largi ale opiniei publice din numeroase ţări şi-au manifestat protestul şi dezaprobarea, împotriva acestui flagel deosebit de nociv pentru tineret (408).

Un gânditor remarcabil, Bertrand Russel, a scris în „Căsătorie şi Morală" pagini remarcabile despre pornografie ca fenomen, în care nu cere legi împotriva

Scanned with OKEN Scanner

pornografiei, ci prezintă doar evoluţia acesteia de la o ţară la alta, de la o epocă la alta, de la o categorie socială la alta, în final pledând tot pentru o educaţie sexuală completă, singura soluţie care va duce la eliminarea pornografiei (340).

Un alt avantaj al acestei educaţii este şi evitarea bolilor venerice, în special a infecţiei cu HIV–SIDA şi a sifilisului, ca şi prevenirea avortului provocat delictual.

În rezumat deci, o educaţie sexuală corectă prezintă multiple avantaje. Pe lângă profilaxia dizarmoniei sexuale, a deviaţiilor de comportament sexual şi eliminarea pornografiei, educaţia sexuală contribuie şi la evitarea bolilor venerice şi la prevenirea avortului provocat delictual.

Instituţiile, factorii implicaţi în educaţia sexuală, formele prin care se realizează educaţia sexuală, sunt multiple.

Se poate vorbi de un autentic trinom care, prin eforturi conjugate, trebuie să realizeze o educaţie sexuală integrală: familia, şcoala, medicul.

Prima etapă educaţională se desfăşoară în cadrul intim al familiei.

Iată de ce educaţia sexuală trebuie începută prin educaţia sexuală a adulţilor; pe drept cuvânt, aşa cum arăta Goethe, „copiii vor fi bine crescuţi, dacă părinţii vor fi bine educaţi" (336).

Părinţii trebuie să ştie că încă din fragedă copilărie (după unii autori chiar de la vârsta de 3 ani), se dezvoltă o curiozitate în privinţa faptelor sexuale, copilul având numeroase surse de informare, de la şcoală sau prieteni de joacă, până la cinematograf şi televizor.

În consecinţă, părinţii nu trebuie să evite abordarea acestor probleme, care trebuie explicate copilului. Evitarea întrebărilor de genul „de ce am un frăţior", „de ce mama are burtă", „cum se nasc copiii", ca şi răspunsurile de tipul: „copiii sunt aduşi de barză", „vin pe horn", „eşti prea mic pentru astfel de lucruri", „este ruşinos", nu aduc nici un serviciu educaţiei copilului (336).

Mai mult, astfel de explicaţii au darul de a stimula excesiv curiozitatea şi de a complica lucrurile, scăzând totodată încrederea copilului în explicaţia dată. Răspunsurile la întrebări trebuie să fie naturale, trebuie investigat cu mult tact nivelul cunoştinţelor căpătate accidental de copil, iar răspunsul trebuie să fie în mod obligatoriu bazat pe adevăr, chiar dacă explicaţia va fi voit incompletă.

Explicaţiile simple satisfac curiozitatea copilului şi problema poate fi închisă pentru o perioadă (336).

Havelock Ellis consideră educaţia sexuală ca o datorie şi un privilegiu al mamei, iniţierea copilului având tot atâta importanţă ca şi alimentaţia lui.

Întrebările izolate şi spontane se epuizează în final, până în jurul vârstei de 10 ani, la multe din aceste întrebări copilul căpătând răspunsul adecvat la şcoală, în mod organizat, competent şi complet (336).

O dată cu adolescenţa, educaţia sexuală are multe obiective. Într-adevăr, adolescenţa constituie una din cele mai importante etape pentru viaţa sexuală a individului, fiind momentul când acesta îşi descoperă sexualitatea.

O insuficientă prevenire şi pregătire a adolescentului în faţa descoperirii acestui fenomen nou, sexualitatea, poate influenţa în mod negativ comportamentul acestuia, cu consecinţe nefaste pentru profilul său sexologic (408).

În această perioadă, adolescenţii se interesează de probleme pe care anterior le ignorau, caută să înţeleagă cât mai exact sensul cuvântului „iubire", întâlnit atât în

Scanned with OKEN Scanner

limbajul de zi cu zi, cât şi în opere literare şi în mijloacele de mass media (filme, televiziune etc.).

Adolescenţii nu se mai mulţumesc cu răspunsuri naive asupra procreerii, asupra relaţiilor sexuale, iar concepţia unor părinţi de a evita în cursul discuţiilor cu tinerii subiectele legate de relaţiile dintre sexe este dăunătoare, complică şi mai mult lucrurile (408).

Adolescenţii pot prezenta modificări psihoafective, caracterizate printr-o stare de nelinişte, mergând până la unele tulburări cu caracter nevrotic, care le influenţează foarte mult comportamentul.

Pentru prevenirea acestor aspecte este necesară informarea în mod deschis a adolescenţilor, cât mai corect, cât mai exact, într-un mod cât mai ştiinţific, asupra problemelor pe care le ridică relaţiile sexuale, atât în familie, cât şi în şcoală (408).

În şcoală, educaţia sexuală se realizează prin îmbinarea unor multiple date, prin schimbul de idei cu colegii, prin însuşirea noţiunilor de biologie, în mod gradat şi progresiv, şi mai ales prin grija şi talentul cadrelor didactice, rolul pedagogiei sexuale fiind de necontestat. Lecţiile de anatomie şi fiziologie, noţiunile de igienă sexuală, de comportament, deschid calea discuţiilor clare despre problemele relaţiilor dintre sexe, problematica unei vieţi sexuale premature, a maternităţii precoce, a avortului, contracepţiei sau chiar despre unele situatii limită, ca autoerotismul sau devierile de comportament sexual propiu-zise (336).

Atât în şcoală, cât şi în familie, eforturile vor fi canalizate în direcţia formării personalităţii printr-o activitate educativă plină de tact.

Dar acest proces educativ nu constă numai în asimilarea de diverse cunoştinţe, ci şi în crearea anumitor deprinderi adecvate, care să asigure o comportare corectă a tinerilor unii faţă de alţii, un respect reciproc şi o atitudine etică faţă de viaţă, de societate (408). Trebuie subliniat faptul că exemplele pe care copiii şi adolescenţii le văd în jurul lor reprezintă principalul mijloc de educaţie. Puterea exemplului este de netăgăduit, neputând fi înlocuit nici de discuţii şi nici de îndemnuri şi sfaturi.

O problemă mult dezbătută este aceea a momentului când trebuie făcută iniţierea în problemele sexuale.

Unii autori susţin că iniţierea în problemele sexuale propriu-zise este nejustificată înaintea pubertăţii, pentru a preveni sexualitatea precoce a copiilor (336).

Alţi autori susţin că iniţierea în problemele sexuale, activitatea de pregătire a adolescentului să se facă în perioada prepubertară, la sfârşitul copilăriei, perioadă în care motivaţia sexuală este mai slabă, iar maturitatea intelectuală este suficientă pentru a putea beneficia de o educaţie sexuală competentă şi obiectivă (408).

Legat de momentul când trebuie făcută iniţierea în problemele sexuale, se ridică şi problema debutului activităţii sexuale. În general, se consideră că viaţa sexuală poate începe în momentul când s-a produs maturizarea psihosomatică a organismului. Într-adevăr, viaţa sexuală începută prea devreme poate produce perturbări în dezvoltarea morfofuncţională a organismului, prin stimularea precoce a secreţiei testiculare, ovariene şi implicit tiroidiene şi suprarenale. Se accelerează dezvoltarea caracterelor sexuale secundare, dezvoltarea somatică fiind diminuată, cu perturbări în special la nivelul cartilagiilor de creştere (408).

Se recomandă ca această activitate sexuală să înceapă numai în cazul unei depline maturizări, ceea ce corespunde la 21–25 de ani la băieţi şi 18–22 de ani la

Scanned with OKEN Scanner

tinerele fete (408). Problema are importanţă în special pentru tinerele fete, debutul precoce al vieţii sexuale fiind incriminat în etiologia cancerului de col uterin.

În stadiul actual al cunoştinţelor noastre, se consideră că procesul de cancerizare a colului uterin începe de la o vârstă foarte tânără, imediat după pubertate, ca urmare a interacţiunii între un agent carcinogen, cel mai probabil viral (*papilloma virus* şi, mai puţin probabil, virusul herpetic genital uman tip II), introdus o dată cu primele contacte sexuale în epiteliul cervical incomplet maturat, în orice caz, nepregătit filogenetic pentru o viaţă sexuală permanentă.

Deci actul sexual este un factor important în etiologia cancerului de col uterin, incriminându-se debutul precoce al vieţii sexuale, căsătoriile multiple, partenerii sexuali multipli, numărul naşterilor şi avorturilor etc. Dintre toţi aceşti factori, debutul precoce al vieţii sexuale (sub 20 de ani) este cel mai important, conferind un risc de îmbolnăvire de două ori mai mare în raport cu femeile la care viaţa sexuală a debutat după 20 de ani. Acest lucru trebuie pus pe seama faptului că, în cazurile în care viaţa sexuală debutează sub vârsta de 20 de ani, epiteliul cervical este incomplet maturat şi nepregătit filogenetic pentru o viaţă sexuală permanentă.

Dar debutul precoce al vieţii sexuale pentru tinerele fete are şi implicaţii obstetricale deosebite. Deşi săracă în date, literatura de specialitate, mai ales cea anglosaxonă, arată că spre deosebire de primiparele adulte, sarcina şi naşterea la primiparele sub 16 ani, prin incompleta dezvoltare a organismului acestora, evoluează diferit, punând probleme deosebite obstetricianului. La această vârstă maturizarea organismului este insuficientă, atât în ceea ce priveşte sistemul nervos, starea psihică, cât şi prin incompleta dezvoltare a sistemului osos în general şi a bazinului în special, a cărui osificare definitivă are loc în jurul vârstei de 16 ani. Pe aceste considerente, literatura de specialitate arată că sarcina la primipara sub 16 ani prezintă implicaţii diverse, de la incidenţa crescută a hipertensiunii induse de sarcină şi a formelor severe ale acesteia, preeclampsia şi eclampsia, la numărul crescut de tulburări de dinamică uterină şi numărul sporit de intervenţii chirurgicale şi obstetricale (423).

Tinerele fete trebuie să cunoască deci implicaţiile debutului precoce a vieţii sexuale şi ale unei maternităţi precoce, şi în această privinţă, rolul mamei, alături de cel al medicului, sunt de netăgăduit. Într-adevăr, mama, în cadrul familiei, cu mult tact, afecţiune, solicitudine şi răbdare, prin autoritatea morală a poziţiei sale, şi nu în ultimul rând prin înţelepciunea pe care i-o conferă experienţa de viaţă, trebuie să explice tinerelor fete complicaţiile aduse de debutul timpuriu al vieţii sexuale şi de o maternitate precoce.

La eforturile mamei trebuie să se alăture şi eforturile, contribuţia medicului canalizând procesul de educaţie sexuală.

Atât medicul generalist, medicul de familie, cât şi medicul obstetrician ginecolog, au un mare rol în acest angrenaj, în procesul complet al educaţiei sexuale.

Libertatea individuală a sexelor, dificultăţile sexuale, aspectele biologice şi psihologice ale sexualităţii sunt motive care îi determină pe tineri să ceară sfaturi, informaţii, medicul având un rol de prim ordin în îndeplinirea acestei necesităţi (226).

Cererea celui care întâmpină dificultăţi în viaţa sa sexuală este uneori mai greu exprimată, mai ales la cei cu un nivel educaţional scăzut, şi de aceea încurajarea, tactul şi priceperea medicului au un rol de prim ordin. Alteori, această cerere este

Scanned with OKEN Scanner

directă, mai explicită, în cazurile în care tinerii sunt mai bine pregătiţi educaţional (450).

După E. Zbranca şi colab., rolul medicului în diferitele aspecte ale vieţii sexuale este dublu: pe de o parte, să aducă o informaţie clară, fără falsă pudoare, asupra aspectelor anatomice, fiziologice şi tehnice ale actului sexual, iar pe de altă parte să interpreteze dificultăţile sexuale ale unui individ în cadrul exact unde se situează acestea, pentru a putea prescrie, după caz, un tratament medicamentos, psihologic sau comportamental.

Altfel spus, medicul trebuie să intervină în toate cele trei funcţii ale sexualităţii:

– *de reproducere*, cea mai importantă, care implică integritatea anatomofiziologică a organelor genitale, perturbările acestora fiind de resortul medicului;

– *erotică*;

– *de comunicare*, în care cel puţin într-un prim timp, intervenţia medicului este necesară (450).

Din păcate, aşa cum remarcă pe bună dreptate E. Zbranca şi colab., medicul nu este pregătit nici să trateze tulburările funcţiei sexuale şi nici să le abordeze într-un consult clinic. Aceasta se explică prin faptul că, până acum, formaţia medicală clasică, în toată lumea, nu prevede aproape deloc informaţii privitoare la sexologie – şi în această privinţă, un exemplu este edificator: nu mai departe decât în SUA, în anul 1970, 83% dintre medici nu aveau o pregătire în problemele de sexualitate umană (Pauly şi Goldstein, citaţi de Zbranca şi colab.). Iată de ce este important ca facultăţile de medicină să dea studenţilor o formaţie care să le permită atât interpretarea dificultăţilor sexuale ale cuplurilor preconjugale şi conjugale, cât şi să le trateze, fiind deci necesară o educare a educatorilor.

Interesul studenţilor pentru aceste noţiuni de sexologie este dublu, atât prin perspectivele viitoarei lor profesii, cât şi prin necesitatea de a-şi înţelege mai bine propria lor sexualitate (450).

După prof. Luca, este necesar ca sexualitatea să fie reconsiderată în lumina unei pedagogii bine gândite, pentru a putea sprijini sub aspect biopsihosocial, educaţional şi moral, atât cuplurile preconjugale şi conjugale normale, cât şi cele în dificultate. În această ordine de idei, educaţia sexuală a cuplurilor, a tinerilor căsătoriţi constituie un factor important în formarea şi întărirea familiei, cadrul de bază al societăţii (de fapt, educaţia sexuală vizând acest scop, este indicat să fie începută deja înaintea căsătoriei, tinerii trebuind să fie pregătiţi că viaţa în familie constituie o problemă delicată şi complexă, ignorarea acestor aspecte putând duce la căsătorii nereuşite).

Obiectivul educaţiei sexuale cu tinerii căsătoriţi, cu cuplurile, este realizarea unei vieţi sexuale normale, armonioase. Armonia sexuală reprezintă o obligaţie reciprocă a celor doi parteneri, care trebuie să dea dovadă de înţelegere şi bunăvoinţă, bărbatului revenindu-i în primul rând rolul principal în iniţierea şi iniţiativa sexuală. Numeroşi autori insistă asupra necesităţii „învăţării" dragostei, în vederea realizării unor contacte sexuale optime şi, în special, pentru evitarea unor neconcordanţe între cei doi parteneri, cu consecinţe uneori grave, ca frigiditatea, impotenţa sau sterilitatea (408).

Tânăra pereche trebuie să cunoască diversele tehnici şi poziţii ale activităţii sexuale, ca şi indicaţiile şi contraindicaţiile acestora: poziţia de bază (*vir incubus*), cu femeia în clinostatism – cea mai uzuală; *cohabitatio lateralis* (culcat lateral) – în

Scanned with OKEN Scanner

sarcină, stări de oboseală, convalescenţă, obezitate; *vir succubus* (*coitus inversus*), în special în obezitate, oboseala bărbatului; poziţia a posteriori (*à tergo*), poziţia *frontal sedentary astride* etc. (388). La fel, trebuie să aibă o comportare igienică corectă şi să elimine cauzele organice de dizarmonie sexuală sau unele tulburări individuale, ca frigiditatea sau impotenţa (336).

Ca „educator" şi „îndrumător" al relaţiilor intime, bărbatul are obligaţia de a satisface sexual soţia şi de a o cruţa de eforturile sexuale în cazurile de boală, în timpul menstruaţiei, sarcină (în sarcină, actul sexual fiind permis doar până în luna a VII-a).

Realizarea unei armonii sexuale a partenerilor are profunde implicaţii sociale, numeroase căsnicii fiind distruse din cauza dezamăgirilor şi neconcordanţelor survenite în viaţa sexuală a cuplului. Stângăciile şi greşelile inerente oricărui început trebuie analizate cu curaj, sinceritate şi înţelegere din partea ambilor soţi (408).

Cuplul nou format trebuie să ştie că fericirea este dată atât de apropierea sufletească, cât şi de satisfacerea reciprocă în viaţa sexuală. Reciprocitatea are o mare importanţă în viaţa sexuală, absenţa acesteia conducând la apariţia dificultăţilor conjugale, la adulter sau chiar la desfacerea căsătoriei (336). Intoleranţa, prejudecăţile, ignoranţa, egoismul, gelozia şi carenţele de educaţie sexuală sunt tot atâţia factori care pot submina o căsnicie. Cât priveşte gelozia, sursă de drame pasionale, unii autori o consideră ca o formă a neliniştii sexuale. Gelozia nu este un atribut al dragostei, ci traduce neîncrederea şi suspiciunea soţilor. Gelozia se constată mai ales la cuplurile tinere, care nu au avut timp să se cunoască suficient, ca şi acolo unde există o diferenţă prea mare între vârsta biologică a partenerilor. Ea va dispărea când partenerii vor ajunge la convingerea că nu au nici un drept de proprietate asupra persoanei iubite, când va dispărea sentimentul de proprietate care domină în relaţiile amoroase.

În sfârşit, în medicina modernă, educaţia sexuală îşi găseşte locul în cadrul cabinetelor de contracepţie.

Aşa cum remarcă, pe bună dreptate, prof. Luca, controlul naşterilor, planificarea familială, programarea naşterilor nu înseamnă, în mod simplist, doar contracepţie. Noţiunea este mult mai largă şi include nu numai baremul contraceptiv, ci şi educaţia sexuală şi în primul rând cea familială, informaţii şi sfaturi, consultaţii genetice şi preconjugale, tratamentul infertilităţii, depistarea cancerului – toată lumea fiind de acord că planning-ul familial reprezintă astazi un element de sănătate.

În concluzie, numai o educaţie sexuală corectă şi completă poate conduce la eliminarea dizarmoniei sexuale şi a devierilor de comportament sexual, a pornografiei, a bolilor venerice şi, mai ales, la consolidarea familiei. Educaţia sexuală este un proces care nu se încheie niciodată, ci se desfăşoară pe toată durata vieţii individului.

Scanned with OKEN Scanner

J. BIORITMURI ÎN REPRODUCEREA UMANĂ

Poate că în nici o altă specialitate medicală sau direcţie de cercetare biologică, bioritmurile nu sunt mai evidente, mai cunoscute – nu numai din datele obţinute dintr-un vast domeniu de cercetare, ci şi în mod empiric – iar cunoaşterea lor nu a avut nicăieri mai multe consecinţe practice, rezultate din cercetarea ştiinţifică sau din simpla intuiţie, ca în ştiinţa reproducerii. Încă înainte de conturarea noţiunilor de bioritmuri, erau cunoscute la animale fenomenele sexuale ciclice (perioade de rut, estru-anestru etc.).

La femeie, periodicitatea sexuală implică, prin însăşi terminologia ei, bioritmurile, cel puţin circamenstruale (ciclu menstrual, menstruaţie, regulă, perioadă etc.). S-ar putea spune în plus că, deşi încă din vremea lui Hippocrate se bănuia existenţa unei activităţi ritmice în biologia umană, conturarea noţiunii şi studiul ştiinţific al bioritmurilor, începute la sfârşitul secolului al XIX-lea, au fost inspirate tot de fenomenele indubitabile ale ritmicităţii reproducerii. Astfel, H. Swoboda, din Viena, a fost condus în cercetările sale asupra periodicităţii psihicului uman de lucrarea lui John Beard, din 1897, despre durata gestaţiei şi ciclurile naşterilor, ca şi de cercetările lui Wilhem Fliess (1897-1902). Acesta din urmă descrie ciclurile umane de 23 şi 28 de zile, cu influenţă asupra ciclurilor menstruale, o ritmicitate biologică a naşterilor şi o influenţă genetică a acestor ritmuri, după cum defineşte pentru prima dată noţiunea de „ceasornic biologic", mecanism care ar dirija aceste cicluri de la naştere. Studiul ştiinţific al bioperioadelor se deschide însă larg (atât în cunoaşterea foarte variatelor lor aspecte, cât, mai ales, în descifrarea mecanismelor biologice intime care le induc) de abia în ultimele 2-3 decenii, când posibilităţile de investigaţie, în special hormonală, şi prelucrarea computerizată a datelor obţinute au putut duce la descifrarea pasionată a acestor manifestări ale vieţii.

Concluzia generală a acestor cercetări este că activitatea ritmică este o proprietate fundamentală a materiei vii, de la materialul subcelular la individ „in toto", de la fiinţele unicelulare la mamiferele superioare. Chiar structurile moleculare au activitate periodică şi, între semnalele genetice transmise de secvenţele genice ale bazelor purinice şi pirimidinice, s-a demonstrat că intră variaţia de frecvenţă a lanţului de

Scanned with OKEN Scanner

ADN, care are mişcări de pliere şi torsiune de ordinul unui miliard pe secundă (Oleg Jardenski, 1980), cu rol în transmiterea selectivă a informaţiei genetice.

Fiziologia reproducerii la *Homo sapiens* nu diferă esenţial de aceea a altor specii de vertebrate. Atât la acestea din urmă, cât şi la om, analiza cronobiologică a datelor din ultimele decenii arată existenţa unor ritmuri hormonale sexuale infradiene, circadiene, circamenstruale şi circaanuale (unele dintre ele apărând încă din viaţa intrauterină), precum şi a unor ritmuri circaanuale privind fertilitatea, avorturile, prematuritatea, predominanţa de sex, naşterile, malformaţiile congenitale.

Desigur că aceste fenomene periodice ale reproducerii umane au ca mecanisme de reglare procese biologice generale ale bioritmicităţii animale (dirijarea genetică sau influenţa sincronizatorilor naturali), dar în specia umană se adaugă substanţial sincronizatorii sociologici, care dau un caracter special acestor ritmuri biologice (229).

Ne propunem ca, în cele ce urmează, să facem o incursiune generală în larga manifestare a bioritmurilor sexuale şi, în general, a ritmurilor reproducerii umane (cicluri intrauterine, pubertate, ciclul menstrual, ciclul sexual, menopauza, bioritmicitatea fertilităţii, avorturilor, naşterilor), ca şi în mecanismele care le dirijează, căutând în final să vedem câteva repercusiuni practice ale cunoaşterii acestora.

I. Bioritmicitatea funcţiei de reproducere

• Ritmuri biologice fetale

Deşi unii autori moderni consideră că fătul care se dezvoltă în biostatul uterin nu prezintă o ritmicitate exogenă a proceselor fiziologice (K. Jmielnski, 1981), vechi observaţii empirice, observaţii clinice de aproape un secol şi cercetări moderne demonstrează că, pe măsura dezvoltării sale, fătul prezintă *in utero* ritmuri biologice incontestabile şi este sensibil la stimulii interni şi externi, care influenţează această bioritmicitate intrinsecă. Publicaţii de la sfârşitul secolului al XIX-lea şi începutul secolului XX (Ahlfeld, Mermann, De Lee) au arătat mişcări respiratorii fetale intrauterine, intermitente, ciclice (60-80/min), altele de tip spasmodic (10-30/min), observate încă din luna a V-a. Cercetările moderne (Dowes şi colab.; Bodd şi Robinson, 1971 etc.), au confirmat aceste respiraţii, integrate într-un ciclu circadian şi corelate cu o bună stare de sănătate a fătului în cavitatea uterină.

Concluzii asemănătoare, dar mult mai extinse, sunt deduse din activitatea intrauterină fetală tardivă, prin mişcările spontane. Observaţii clinice efectuate pe o perioadă de 43 de ani, de către Ahlfeld (1867-1911), au arătat activitatea motorie intrauterină a fătului uman. În perioada modernă, jurnale ale femeilor gravide (Payne şi Bach, 1965), înregistrări ecografice (Raynold, Stephens şi Birnholz, 1977), fetoscopia (Mori), observaţii experimentale în mediu lichid izoton extrauterin (Hooker, 1969; Humphrey, 1970) au conchis că feţii umani prezintă un ritm de activitate alternativ între starea de somn şi starea de veghe. În 1974, Goodlin şi Lowe au descris ritmul circadian al mişcărilor fetale, majoritatea femeilor gravide raportând o activitate fetală mărită în orele târzii ale serii. Deşi nu se cunoaşte precis semnificaţia fiziologică a acestor ritmuri circadiene (ea poate fi legată de nivelurile de glucoză

Scanned with OKEN Scanner

din sângele matern, de starea de somn şi veghe a mamei etc.), este însă clar că lipsa acestei activităţi circadiene şi reducerea mişcărilor fetale constituie semne nefavorabile în aprecierea stării intrauterine a fătului.

Oricât ar părea de curios, fătul nu este insensibil la stimulii externi şi unii dintre aceştia ar putea fi chiar sincronizatori. R.C. Goodlin (1979) menţionează, într-o amplă sinteză a monitorizării fetale, că fătul a reacţionat la un stimul extern, transmis prin sistemul senzorial matern (cale considerată şi astăzi ca reală, de mulţi autori). În 1932, Ray a demonstrat că un un făt *in utero* poate fi condiţionat să suporte un sunet intens, iar acum mai mult de 50 de ani, Peyper a demonstrat că fătul reacţionează la zgomotele intrauterine încă din săptămâna a 26-a de sarcină (229).

Reacţia fătului la zgomote puternice a fost demonstrată şi de Forbes şi Forbes (1927). Mai mult, feţii au putut fi condiţionaţi la sunete în cavitatea uterină (reacţii exprimate prin modificări ale ritmului cardiac şi prin mişcări), de către experimentatori ca Sontag şi Newberg (1940), Speld (1942), Goodlin şi Schmidt (1972). Reacţiile fătului par să fie în legătură cu starea lui de veghe sau de somn. Fătul reacţionează în cavitatea uterină şi la alţi stimuli: Smith şi Farrow (1968) au arătat că un fascicul luminos puternic, amplasat prin peretele abdominal matern spre vertexul fetal, provoacă o reacţie din partea acestuia. El îşi întoarce capul de la fasciculul luminos puternic al unui fetoscop încă din al doilea trimestru de sarcină, reacţionează la „durere" încă din săptămâna a 16-a (de exemplu, dacă este atins de un ac în timpul amniocentezei), reacţionează la temperatură (introducerea de substanţă salină rece în sacul amniotic) prin mişcări, modificări de puls sau respiratorii (ţipăt la introducerea de aer în amniografia cu aer – Benedek, citat de Goodlin), reacţionează chiar la stările de anxietate ale mamei, probabil prin procese indirecte produse de descărcări de catecolamine (3).

Klosovski a sugerat că existenţa acestor stimuli externi asupra fătului contribuie la procesul de maturizare a celulelor nervoase şi la dezvoltarea intrauterină, iar felul lor de reactivitate ar fi o demonstraţie a unei personalităţi rudimentare şi, în orice caz, o manifestare a unei bune evoluţii intrauterine.

Ciclurile biologice se stabilesc în funcţie de orarul de dezvoltare embrionară şi pot fi, deci, reglate sau dereglate de stimuli exteriori din perioada embrionară precoce, se perfecţionează pe măsura dezvoltării fătului şi, după unii, sunt „repuse" la punctul de plecare în mod brutal, în momentul naşterii (S.G. Thommen, 1980). Unul dintre aceste bioritmuri este reprezentat de dezvoltarea verigilor lanţului sistemului sexual la făt.

Regiunea hipotalamohipofizară şi glandele sexuale se dezvoltă şi funcţionează precoce în viaţa intrauterină.

Cercetările lui Grumbach, Kaplan şi Shepard (1970), Pasteels (1974) au arătat existenţa funcţiei hipofizare încă din primul trimestru al sarcinii, legată natural de secreţia concomitentă de *releasing*-factor corespunzător hipotalamic. Există o ritmicitate în secreţiile hipotalamohipofizare, astfel încât după o secreţie mai mult sau mai puţin dezordonată în primul trimestru, se produce o creştere regulată, care atinge un vârf în jurul săptămânilor 22-25 de FSH, mai mult decât de LH, şi mai mare la fătul feminin, decât la cel masculin (FSH = 3,2-4,6 ng/ml în jurul zilelor 102-113 şi LH = 1,5 ng/ml la 200 zile), scăzând în apropiere de termen.

Scanned with OKEN Scanner

Corespunzător acestor secreţii, în ovarul complet format embriologic, din săptămâna 7-8 după fertilizaţie, până în luna a 6-a, are loc o dezvoltare accentuată a foliculilor, găsindu-se foliculi cavitari cu multiple straturi de celule granuloase între săptămânile 25-36. Activitatea ovariană (ca şi cea testiculară) este demonstrată, deşi la un nivel redus faţă de cantitatea mare de gonadotropină maternă. Această inhibiţie pare să fie dată de steroizii materni, de cantitatea mare de prolactină, dar şi de posibilitatea existenţei unui *gonadotropin-inhibiting factor*, secretat de glanda pineală fetală.

Relaţiile funcţionale care duc la exteriorizarea ciclică a secreţiilor hormonale sexuale sunt determinate de semnalul genetic (înscris în gonozomi), de influenţele *feedback*-ului, ce se stabilesc precoce, şi de semnale incidentale sau accidentale.

Există un orar al dezvoltării sexuale intrauterine, imprimată de cromozomii X şi Y (astfel, gonada masculină se dezvoltă ceva mai devreme decât cea feminină). Dezvoltarea sexuală diferenţiată a hipotalamusului la şobolan se face într-o perioadă prenatală şi postnatală scurtă, legată de transformarea sensibilităţii ariei preoptice la steroizi, care nu depăşeşte 5 zile după naştere.

În această perioadă, administrarea de androgeni masculinizează hipotalamusul şi deci hipofiza – în sensul unei secreţii în platou, neciclice, care va duce mai târziu la femele sterile, fără activitate ovulatorie. Se pare însă că această regiune este sensibilă şi la estrogeni (şi activitatea testosteronului este legată de transformarea locală în estradiol), pentru că 17-dehidrotestosteronul nu are efect, iar antiestrogenii opresc procesul descris.

În viaţa intrauterină ar exista un sistem de protecţie al „masculinizării" critice a hipotalamusului de către estrogenii placentari, între care estretolul (15α hidroxiestriol) cu acţiune antiestrogenică, deficientă, care ar duce mai târziu la unele tulburări sexuale.

Stabilirea precoce a sistemului de *feedback* este incontestabilă, gonadostatul hipotalamic fiind sensibil la cantităţi mici de steroizi (caracter ce se păstrează până la pubertate).

Dezinhibiţia *feedback* negativă, prin dispariţia estrogenilor materni la naştere, face posibilă o creştere postnatală rapidă a FSH (care va fi din nou redusă, prin inhibiţia determinată de secreţia minimă ovariană).

Cercetările lui Siler-Khodr (1974) au arătat că, în disgenezii gonadice, gonadotropinele fetale sunt foarte ridicate, iar la anencefale, ovarele sunt foarte puţin dezvoltate (229).

- **Bioritmuri sexuale ale individului**

Activitatea sexuală umană se dezvoltă cu o ritmicitate impresionantă, influenţând toate aspectele vieţii sexuale (hormonale, organice, psihice, de fertilitate şi reproducere etc.) şi manifestându-se în cicluri mari, ce cuprind perioade de unul sau mai multe decenii (pubertate, vârstă sexuală activă, climacteriu) şi altele mai scurte, sau foarte scurte, cuprinzând bioritmuri circanuale, circamensuale, circadiene sau infradiene.

Această funcţie ciclică este expresia unei populaţii de oscilatori autoîntreţinuţi (codul genetic fiind determinat), care sunt interconectaţi într-o ierarhie stabilită şi influenţată de un ansamblu de sincronizatori (Reinberg), cei mai mulţi dintre aceştia

Scanned with OKEN Scanner

fiind generali (timpi, fotoperioade, stres etc.), dar o bună parte specifici speciei umane (sociali, economici, psihici etc.).

Pubertatea

O perioadă de aproximativ un deceniu după naştere, funcţia sexuală este lineară, aproape inexistentă, atât în ceea ce priveşte secreţiile hormonale, cât şi manifestările lor asupra organului ţintă. Cu toate acestea, o cantitate minimă de secreţie hipotalamohipofizară şi estrogenică ovariană există. O parte din foliculii primordiali ovarieni evoluează spre foliculi chistici, dar involuează în foliculi atretici (ceea ce întreţine secreţia estrogenică minimă) şi dispar în stroma ovariană. Păstrarea caracterului imatur al gonadostatului hipotalamic (foarte sensibil la *feedback* negativ) explică această stare, dar şi existenţa unui sau unor factori inhibitori ovarieni (Gorski, 1981), sau inexistenţa unor alţi factori, ca inhibina, care explică predominanţa FSH, sau ciberninele locale ovariene.

Dovada unui *feedback* negativ foarte sensibil este existenţa crescută de gonadotropine la copii agonadici şi creşterea lor după castrare, la copiii normali. Declanşarea activităţii sexuale materne (pubertate), întinzându-se pe o perioadă de câţiva ani, este desigur programată genetic (aproximativ aceeaşi vârstă pentru o anumită specie, la gemenii monozigoţi, la mamă şi copil etc.), dar este influenţată de numeroşi alţi factori, între care condiţiile mediului extern sunt foarte importante (169).

Caracteristica hormonală principală în pubertate este maturaţia sexuală centrală cerebrală, în speţă hipotalamică, tradusă în special prin transformarea *feedback*-ului negativ la estrogeni din *feedback* de tip infantil, în *feedback* adult şi apariţia de *feedback* pozitiv. Această schimbare a *setting*-ului hipotalamic la vârsta pubertăţii este autonomă şi se îndeplineşte chiar şi la subiectele agonadice. Pe lângă scăderea inhibiţiei la estrogeni şi apariţia stimulării în *feedback* pozitiv, se stabileşte reactivitatea „*rebound*" (testul clomifen pozitiv), fenomenul de „*self-priming*" la LH-RH şi o receptivitate crescută a hipofizei la LH-RH, prin mordansarea ei de către estrogeni.

În ceea ce priveşte modificările hormonale circadiene şi nictemerale, în pubertate există variaţii mari ale LH în somn şi mici în stare de veghe, care se transformă în secreţia pulsatilă egală a adultului.

O creştere a arborizaţiilor terminale sinaptice a neuronilor catecohistaminergici hipotalamici, sub influenţa unui factor de creştere neuronal (NGF) identificat de unii cu proinsulină în afara maturaţiei programate genetic, explică unele legături între stimulii metabolici şi maturaţia sexuală (Gorski, 1981). Cu toate că „*primum movens*" este modificarea hipotalamică, nu este mai puţin adevărat că şi reactivitatea hipofizară se schimbă în pubertate.

Astfel, înainte de pubertate, răspunsul adenohipofizei la LH-RH este mai mare pentru FSH decât pentru LH, pentru ca de la începutul pubertăţii schimbarea să se producă progresiv, către un răspuns LH. Cantitatea de gonadotropine secretată este totuşi mai mică decât la adult, iar excreţia urinară capătă în cursul pubertăţii un ritm dominant, la început cu o frecvenţă de două zile (Gorski, 1981).

Deşi glanda pineală exercită, prin secreţiile ei – în parte declanşate de stimuli luminoşi (lumina declanşează formarea de hidroxindol-O-metil-transferază, care transformă serotonina în melatonină) – o acţiune antigonadotropinică şi suntem

Scanned with OKEN Scanner

tentaţi în a-i atribui un rol în maturaţia sexuală, nu există încă concluzii neechivoce în această privinţă.

Există o incontestabilă maturaţie sexuală a corticosuprarenalei (adrenarha), chiar înainte de cea sexuală. Secreţia de DHEA se declanşează premergător menarhei (DHEA nu se găseşte în urină înainte de vârsta de 8 ani), creşte androstendionul (ce este metabolizat de ţesutul gras, în parte, în estronă) şi, mai târziu, testosteronul circulant. În maturaţia sexuală se includ însă, în afara desăvârşirii axului sexual hipotalamohipofizoovarian şi a altor componente hormonale (corticosuprarenale, epifiza), numeroşi alţi factori, printre care influenţele de mediu sunt deosebit de importante.

Animalele supuse experimental la stres prelungit au o pubertate întârziată. Există lucruri care arată că lumina (intensitatea spectrului, distribuţia şi refracţia), ca şi alţi factori de mediu pot influenţa vârsta maturităţii sexuale la fete. Cercetările lui Zaharias şi Wurtman (1964) demonstrează că la fete oarbe, vârsta medie a apariţiei menarhei este, din punct de vedere cronologic, mai mică decât la cele normale, iar Valsik şi colab. (1963) că la fetele care locuiesc la altitudini ridicate, vârsta menarhei este mai târzie decât la cele care locuiesc la nivelul mării. Numeroase cercetări făcute la fetele din emisfera nordică (Engle şi Sheleshyax, 1936; Pospilova-Zuzakova, 1965; Vlasik, 1965) demonstrează şi un ritm circanual al apariţiei menarhei, cu un maximum în ultima parte a anului (sfârşitul lui septembrie şi decembrie) şi un eventual vârf secundar în timpul verii (229).

Observaţii de secole arată o tendinţă de accelerare a menarhei, explicată prin modificările mediului extern. De la începutul secolului al XIX-lea, vârsta apariţiei menarhei a început să scadă, în special în urma industrializării şi creşterii condiţiilor socioeconomice şi populaţiei. Accelerarea menarhei pare să fie numai o parte din tendinţa generală de accelerare a dezvoltării sexuale. Există „o greutate critică corporală„, apreciată la 47,8 ± 0,5 kg, greutate care, după unii autori, este mai importantă decât vârsta cronologică. La fel, un factor al maturităţii sexuale este o proporţie corporală critică de grăsime (23,5%, aprox. 11 kg), fetele obeze având o menarhă mai precoce. Ţesutul gras ar avea rol în metabolismul estrogenic şi dezvoltarea legată de metabolismul hidrocarbonat ar demonstra legătura dintre proinsulină şi factorul de creştere neuronal. Aceeaşi legătură o are şi nivelul metabolismului bazal, a cărui valoare critică scade la 28 cal/kg/h.

În tireotoxicoze, pubertatea este întârziată, pentru ca ea să fie grăbită în hipotiroidism. Nu este mai puţin adevărat că, în viaţa urbană modernă, pe lângă ameliorarea condiţiilor sociale, medicale, nutriţionale, se produce şi o stimulare excesivă a sexualităţii datorită diverselor modalităţi de transmisie, prin mass-media, literatură, fotografie, cinematograf etc. (232).

Vârsta adultă

O dată stabilită prin pubertate, viaţa sexuală se dezvoltă la femeie după un ritm circamensual perfect (mai puţin evident la bărbat), cu foarte scurte perioade de neregularităţi în perioada peripubertară şi premenopauzică, până la menopauză.

Fenomenele clinice ale acestei periodicităţi se cunosc de foarte multă vreme, iar cele histeroanatomice sunt, pornind din primele decenii ale acestui secol, date

Scanned with OKEN Scanner

clasice ale fiziologiei sexuale feminine. Ciclul ovarian (foliculi primordiali pe cale de creştere – folicuri maturi – ovulaţie – ciclicitatea maturării ovocitului concomitentă – involuţia lui), ciclul uterin (transformarea mucoasei uterine, trecând prin perioadele proliferative şi secretorie), ciclul cervical, vaginal, tubar, mamar, ciclurile organice generale şi psihice sunt prea bine cunoscute ca să mai insistăm asupra lor.

Toate aceste fenomene sunt conduse de o ciclicitate hormonală şi umorală care se produce nu numai circamensual, dar şi circaanual, circadian, infradian. Manifestările acestor bioritmuri nu au putut fi studiate decât în ultimii ani, când posibilităţile de dozări radioimunologice şi chimice, sinteza de hormoni (între care LH-RH), descoperirea neuroaminelor, a endorfinelor, microinvestigaţii ale regiunii diencefalice etc., au putut pune în evidenţă nu numai variaţii hormonale de ordinul nano- şi picogramelor în plasma persoanelor cercetate, dar au explicat, în bună parte, mecanismul atât de fin şi de complicat al acestor ritmuri biologice (229).

Ritmuri hormonale circamenstruale

Încă de la sfârşitul secolului al XIX-lea, Fliess şi Swoboda stabiliseră cicluri biologice generale de 23-28 şi 33 de zile.

Aceste perioade, instituite în mod empiric, pot fi confirmate de desfăşurarea ciclicităţii sexuale feminine (şi chiar masculine). Activitatea reproductivă a femeii este caracterizată prin ciclul menstrual, a cărui durată este considerată ca normală între 28-32 de zile (deviaţiile standard par însă mai mari).

Caracteristicile desfăşurării ciclice a acestui intervai îl divide în: faza menstruală (zilele 1-5); faza foliculară precoce şi tardivă (zilele 6-12); perioada periovulatorie (zilele 13-16); faza luteală precoce şi tardivă (zilele 17-26); faza premenstruală (zilele 27-30). Fiecare dintre aceste faze este caracterizată de modificări endocrine precise, privind procesele axului hipotalamohipofizoovarian şi alte sisteme dependente (corticosuprarenală, tiroidă etc.).

1. Hormonii hipofizari. Gonadotropinele hipofizare prezintă cea mai evidentă variaţie ciclică. Variaţiile plasmatice de LH nu sunt caracteristice în prima şi a doua fază a ciclului (păstrându-se la niveluri joase), dar există un vârf ascuţit de secreţie la mijlocul ciclului, corespunzător ovulaţiei. Evoluţia concentraţiilor de FSH este mai regulată: există o secreţie mare în prima jumătate a ciclului, care scade în faza foliculară tardivă, creşte făcând un vârf mai puţin înalt decât cel al LH în perioada ovulatorie, scade din nou după ovulaţie, pentru ca să crească din nou în faza premenstruală. Prolactina are variaţii în cursul ciclului menstrual, prezentând o creştere ovulatorie legată de creşterea estrogenilor şi de activitatea corpului galben. STH creşte numai în perioada preovulatorie, iar TSH poate, după unii autori, ca împreună cu TRH să prezinte o descreştere în faza luteală, faţă de faza foliculară. Variaţiile de ACTH sunt mai complexe. Se observă o descreştere de ACTH şi cortizol plasmatic în faza foliculară, o rapidă creştere în faza preovulatorie şi o descreştere stabilă în faza luteală.

2. Hormonii steroizi sunt implicaţii şi ei în variaţia ciclică.

• 17-betaestradiolul este foarte scăzut în fazele premenstruală, menstruală şi foliculară precoce (80-120 picograme/mililitru), creşte uşor în perioada foliculară

Scanned with OKEN Scanner

tardivă (120-180 pg/ml), pentru ca apoi să prezinte un vârf maxim preovulatoriu (250-400 pg/ml), scăzând în faza luteală (200-250 pg/ml).

• Progesteronul este prezent în circulaţie în cantitate moderată (sub 1000 pg/ml), în fazele menstruală şi foliculară. După vârful ovulatoriu de LH, progesteronul creşte la 1000-2000 pg/ml, pentru ca să ajungă la maximum la mijlocul fazei luteale (mai mult de 6000 pg/ml), rămâne constant 7-12 zile, apoi scade rapid, premenstrual.

• 17-alfahidroxiprogesteronul, precursor al progesteronului, în corpul galben, are o creştere (1-2 ng/ml) în timpul vârfului de secreţie de LH, urmând o mică scădere şi apoi o creştere (peste 2 ng/ml).

• Estrona prezintă variaţii în funcţie de creşterea secreţiilor de LH şi 17-beta-estradiol.

• Testosteronul variază nesemnificativ în cursul ciclului, prezentând o creştere preovulatorie.

• Androstendionul înregistrează o curbă de concentraţie plasmatică asemănătoare cu aceea a testosteronului.

• DHEA şi pregnenolonul: deşi s-au descris modificări ciclice ale acestora, aceste modificări sunt controversate. Există o curbă ciclică a secreţiei de DHEA, dar sub dexametazonă, în rest prezentând variaţii nesemnificative. Pregnenolonul are o creştere plasmatică în faza preovulatorie sau ovulatorie (Abraham şi colab., 1973; Guerrero şi colab., 1976).

3. Alţi hormoni. Estrogen-neurofizina, nictin-neurofizina, substanţe produse probabil de hipotalamus, cresc în plasmă paralel cu LH; inhibina creşte în perioada preovulatorie, aminele biogene au variaţii ciclice (în dimineaţa şi după masa proestrului, la şobolani se găseşte o mare cantitate de norepinefrină în nucleul suprachiasmatic).

Există probabil şi modificări de alfaendorfine, betalipoproteine etc. Dozările radioimunologice de LH-RH, dificile din cauza microconcentraţiilor periferice şi timpului scurt de înjumătăţire (2,9 min după 5 min de la administrare), arată, după unii autori, o concentraţie maximă preovulatorie (0,2-1,5; 2-17; 3-100 pg/ml, respectiv.) Cât priveşte metalonina, dacă unii autori ca M. Ito şi colab. (1995) nu găsesc o modificare semnificativă a nivelului plasmatic al acesteia, alţi autori, ca M. Y. Hamed (1998) constată că nivelul plasmatic al melatoninei variază în timpul ciclului menstrual, cu un minim în perioada ovulaţiei (225).

Ritmuri circadiene şi infradiene

În afara ritmurilor mari lunare, există în secreţiile hormonale sexuale şi variaţii ritmate de perioade de 24 de ore şi mai mici, determinate de starea de somn-veghe, lumină, activitate, impulsuri ritmice ale sistemului nervos central, semnale sociale etc.

Ritmuri hormonale circadiene

1. Hormonii hipofizari. Gonadotropinele (LH, FSH). La femeia normală, secreţia de gonadotropine nu prezintă variaţii circadiene semnificative, în afara fazei preovulatorii.

Scanned with OKEN Scanner

Acelaşi aspect îl are secreţia gonadotropinică la bărbaţi – deşi, după unii autori. există o creştere nocturnă de FSH.

Un aspect particular îl are însă rezultatul determinărilor de LH: există în epoca pubertăţii, la ambele sexe, o creştere puternică de LH în timpul somnului.

Cercetări experimentale arată că, la bărbaţi, efectul injecţiei de LH este mai mare seara (ora 20), decât dimineaţa (ora 7). Prolactina, atât la femei, cât şi la bărbaţi, prezintă niveluri sanguine ridicate în timpul nopţii. Cercetările electroencefalografice arată însă că nu se poate vorbi de un ritm adevărat circadian al prolactinei, ci de un ritm rezultat din influenţe complexe monoaminergice, serotoninergice sau din alte modificări date de sistemul nervos central în timpul somnului, care se pot demonstra experimental prin inversarea somnului. Aceste modificări sunt asemănătoare cu acelea ale CRF-ACTH şi cortizol şi filogenetic formează un sistem influenţat de factori externi, dar sunt determinate şi de factori intrinseci, printre care nivelul de estrogeni (în menopauză, ritmul este profund modificat şi nivelul bazal scăzut).

Somatotropina, TSH şi hormonul de creştere. Variaţiile circadiene ale STH sunt asemănătoare cu ale prolactinei, dar mai sensibile la influenţele ambiante (stres, alimentaţie, foame, exerciţiu fizic, somn). Ultimele cercetări arată că şi TSH prezintă un ritm circadian, dar nedetectabil la toţi subiecţii, cele mai mari concentraţii fiind găsite în cursul nopţii. La fel prezintă un ritm circadian concentraţiile plasmatice ale triiodotironinei.

2. Hormonii steroizi: estrogenii, progesteronul. După majoritatea autorilor, estrogenii (17-betaestradiol, estronă), nu prezintă un ritm circadian, în afara creşterii puternice preovulatorii a estradiolului. La femeia gravidă mai există însă un ritm circadian al estrogenilor (al estriolului, în special) cu un maxim nocturn şi un minim diurn. Nu s-a găsit, de asemenea, un ritm circadian al progesteronului.

3. Alţi steroizi. Cortizolul prezintă un marcat ritm circadian, fiind secretat la maximum dimineaţa şi la minimum seara. Acelaşi aspect îl prezintă androstendionul, testosteronul, dehidroepiandrosteronul.

4. Amine biogene. Neuropeptide. S-a evidenţiat un ritm circadian al norepinefrinei, caracterizat printr-un minim nocturn şi un maxim diurn (pus în evidenţă în lichidul cefalorahidian, la maimuţe, şi în urină la om).

Dopamina şi metabolitul său cel mai important, acidul homovanilic, au acelaşi ritm în lichidul cefalorahidian, la maimuţe.

Serotonina are un ritm inversat, cu maximum seara.

Concentraţiile adenilciclazei, legate de stimulările aminobiogene, au acelaşi aspect cu minimul nocturn. Un ritm al concentraţiei de LH-RH în ser şi hipotalamusul bazal median s-a găsit numai la şobolan. Există, la fel, un ritm circadian al răspunsului axului hipotalamohipofizar (Horski, 1981). Dacă bioritmurile sexuale sunt clare la femei, deşi mai greu de pus în evidenţă, ele sunt demonstrate şi la bărbaţi. Există un ritm al secreţiei de testosteron, care se repetă la 20-22 de zile, un ritm circadian al androgenilor, a căror concentraţie este minimă seara şi maximă dimineaţa după trezire, cu diferenţă de 30%. Aceste manifestări hormonale au repercusiuni sexuale. Ciclului de 20-22 de zile al testosteronului îi corespund un ciclu de cantităţi de

Scanned with OKEN Scanner

substanţe nutritive şi de număr de spermatozoizi din ejaculat, ca şi ciclicitatea unei activităţi sexuale corespunzătoare. Se observă, de asemenea, o ritmicitate a erecţiilor, atât ale clitorisului, cât mai ales ale penisului.

Acest bioritm, aflat în stare de veghe sub influenţa multor factori inhibitori, este evident în timpul somnului (în corelaţie cu fazele somnului paradoxal, cu predominanţa sistemului parasimpatic), având un caracter periodic (în medie 4-5 erecţii), în funcţie de lungimea şi profunzimea somnului. Se descriu şi activităţi sexuale cu periodicitatea de 48 de ore, 3 zile, 7 zile, 23-28-33 de zile şi variaţii sezoniere, constituind, împreună cu alţi factori, parametri ai unei bioritmicităţi a reproducerii.

La fel, deşi producţia de spermină este în mod normal un fenomen continuu, spermatogeneza este fundamental o funcţie ciclică (74 de zile la om). În tubii seminiferi, la un moment dat, evoluează mai multe generaţii de celule germinale. Se formează astfel o asociaţie celulară caracteristică, ce se succede periodic pentru a forma un ciclu al epiteliului seminifer, care duce la eliberarea ritmică de spermatozoizi în tubii seminiferi. La taur, în cursul primei faze a ciclului spermatogenic, după a doua diviziune a spermatogoniilor suşe, o pereche de celule fiice nu urmează evoluţia spre spermatogonii mai diferenţiate, ci rămân în latenţă înainte de a intra din nou în activitate şi de a da astfel un nou ciclu spermatogenetic (Courot, 1980). Porţiuni de tubi seminiferi sunt sincronizate în aşa fel încât există un „val" spermatogenic.

Celulele Sertoli ar putea avea un rol în reglarea acestor sincronizări, pentru ca procesul de spermatogeneză să fie (cu variaţiile circadiene circaneuronale etc.), totuşi continuu (229).

Ritmuri hormonale infradiene

Secreţia pubertară de gonadotropine şi *releasing factors*. Secreţia tonică de gonadotropine hipofizare este caracterizată prin vârfurile de concentraţii, care dau un aspect pulsatil curbei respective. La femei, se observă o secreţie pulsatilă atât în perioada ciclului menstrual (în particular pentru LH), cât şi în timpul menopauzei (atât pentru LH, cât şi pentru FSH, vârfurile lor coincizând).

Intervalul acestor pulsaţii şi înălţimea lor variază în cursul ciclului: în timpul fazelor foliculare şi luteale incipiente, frecvenţa este de 1-2 ore, iar la mijlocul ciclului şi în faza luteală tardivă, de aproximativ 4 ore. Valoarea acestor vârfuri este de 5-15 m/UI/ml în secreţia de bază (tonică) şi de 10-30 m/UI/ml în faza preovulatorie, în menopauză fiind de 18/ml/UI/ml pentru LH şi de 14 ml/UI/ml pentru FSH. Existenţa acestei pulsaţii constante de secreţie arată o bună funcţionaltiate a axului hipofizar şi a fost demonstrată şi la subiecte agonadice sau castrate.

Aceste secreţii pulsatile ale adenohipofizei sunt determinate de semnale intermitente ale sistemului nervos central, prin secreţia pulsatilă de LH-RH (pusă în evidenţă în hipotalamus, în sânge din jugulară şi periferic, la unele animale). Catecolaminele şi substanţele alfaadrenergice blochează această secreţie pulsatilă, care este absolut necesară pentru realizarea secreţiei şi a eliberării de gonadotropine; efectul injecţiei de LH-RH este realizabil numai în ritmuri pulsatile apropiate de cele fiziologice.

Prolactina prezintă fluctuaţii spontane, dar nesemnificative, la fel TSH şi STH (plasma are, pentru aceşti ultimi hormoni, vârfuri multiple de concentraţie). Deşi se

Scanned with OKEN Scanner

înregistrează fluctuaţii rapide în concentraţiile plasmatice, se consideră că secreţiile ovariene şi testiculare nu prezintă o activitate pulsatilă. De asemenea, există o secreţie constantă de DHEAS, androstendion şi pregnenolon. Cortizolul şi DHEA arată o secreţie în vârfuri multiple, în afara ritmului circadian (230).

Ritmuri circanuale

Studiul secreţiilor hormonale sexuale pe perioade mai îndelungate arată şi variaţii sezoniere, cu repercusiuni asupra comportamentului sexual, concepţiei, naşterilor etc. Dacă ritmurile endocrine circadiene sunt cel mai mult studiate şi cunoscute, trebuie să se ţină seama, la specia umană, ca şi la alte specii animale, şi de o periodicitate hormonală sexuală anuală.

Astfel de ritmuri au fost stabilite de multă vreme la diverse păsări şi mamifere (Benoid şi Assenmacher, 1970; Assenmacher şi Forner, 1978). Aceste animale au sezoane de reproducere bine definite, cu naşteri ce se produc în cursul unor perioade anuale bine determinate, legate de variaţiile endocrine circanuale. Astfel, la vizon, creşterea testiculară începe în decembrie şi atinge maximul în februarie. La femelă, creşterea foliculară începe de asemenea în decembrie şi apariţia estrului se face începând de la 15 februarie, acuplările au loc între 25 februarie şi 30 martie, iar naşterile la începutul lunii mai.

La om, aceste cicluri anuale sunt mai puţin cunoscute şi studiate (fiind prea evidente ciclurile circamensuale şi circadiene), dar ele există atât la bărbat, cât şi la femeie, ducând la variaţii circaanuale ale fertilităţii şi naşterilor. Se cunosc tulburările menstruale şi ciclurile anovulatorii survenite la femeie în cursul verii, după cum un important număr de lucrări lasă să se presupună existenţa unui ritm circanual la bărbaţi. În afara unui ritm circadian cu concentraţii maxime de androgeni dimineaţa şi a unui ritm circamensual (de 20-22 de zile), există şi o variaţie circanuală de secreţii hormonale sexuale. Astfel, unele cercetări arată o creştere de 17-cetosteroizi în noiembrie (Hamburger, 1954; Halberg, 1965; Smals şi colab., 1976), în timpul iernii (Ahuga şi Sharma, 1971; Sothern şi colab., 1974), sau la sfârşitul verii şi începutul iernii (Reinberg, Lagogney, 1975).

Există o influenţă incontestabilă a fotoperioadei (ca sincronizare) a acestor bioritmuri anuale, dar ea se face în cadrul general al complexelor hormonale (tiroidă, glandă pineală) şi trebuie să coincidă cu bioritmurile endogene, pentru a avea efecte sensibile.

- **Bioritmuri în fertilitate**

La animalele sălbatice, funcţia de reproducere are un caracter ciclic şi sezonier. Deşi porcul sălbatic are, prin excepţie, o durată sexuală de multe luni, scroafa are însă o oprire a activităţii ovariene în vară, putând să se reproducă de 1-2 ori pe an, în funcţie de resursele nutriţionale. La animalele domestice se remarcă, de asemenea, o ovulaţie fertilă sezonieră (ovine, caprine, ecvine) sau continuă (bovine, porcine), dar şi la acestea din urmă pot exista ritmuri influenţate de condiţiile ecologice (hrană, lumină, căldură etc.). Oile merinos pot să se reproducă în orice lună a anului, dar fertilitatea lor este mult mai mare dacă acuplarea se face toamna (Tucker, 1967).

Scanned with OKEN Scanner

Competenţa crescătorilor de oi de a utiliza factori de mediu poate să rupă, cel puţin parţial, anestrul sezonier.

La bovine, variaţiile sezoniere de fertilitate au fost frecvent raportate fie ca o scădere a fertilităţii în timpul verii, în climatul cu temperatură ridicată, fie ca o slabă fertilitate la sfârşitul iernii şi începutul primăverii.

Dacă pentru ovogeneză există o ciclicitate bioritmică evidentă, începând de la pubertate şi până la menopauză (reluarea de către un ovocit, în fiecare ciclu lunar, a mitozei rămase încă din viaţa intrauterină în faza de diploten, a meiozei reducţionale şi ecvaţionale, cu eliminarea primului şi al celui de-al doilea globul polar), ritmicitatea spermatogenezei este mai puţin evidentă – dar există. Acest ciclu este la bărbat de 74 de zile. Într-un loc dat al epiteliului tubilor seminiferi, eliberarea spermatozoizilor nu se face continuu, ci ritmic.

În cursul primei faze a ciclului spermatogenetic, după a doua diviziune a spermatogoniilor-suşe, o pereche de celule fiice rămâne în repaus pentru o perioadă determinată (de exemplu la taur, 10 zile), înainte de a intra din nou în activitate pentru un nou ciclu spermatogenetic ş.a.m.d.

Aceste procese ciclice parţiale, teritoriale, sunt localizate în teritorii limitate ale tubului seminifer, sincronizându-se de la un teritoriu la altul în aşa fel, încât în lungul tubilor seminiferi se observă un val spermatogenetic, iar spermatogeneza este continuă. Această organizare ciclică pare să fie sub controlul celulelor Sertoli, care controlează în general, organizarea epiteliului seminifer.

Dacă producţia spermatică este continuă în testicul, cu toate că este bazată pe fenomene ciclice, ea prezintă totuşi variaţii cantitative şi calitative de oarecare importanţă în timpul anului, cel puţin la unele specii. Numărătoarea de spermatozoizi recoltaţi direct prin canulaţie *a rete testis* arată, la berbec, o evoluţie ciclică anuală, cu o creştere maximă în toamnă (septembrie-octombrie) şi un minim în primăvară (martie-aprilie), legată sigur de un control al fotoperiodicităţii prin releuri endocrine centrale. Dar şi calitatea producţiei evoluează sezonier (berbec, ţap), la vier existând o scădere de vară, determinată de creşterea temperaturii.

Variaţiile ciclice ale hormonilor sexuali au influenţă nu numai asupra manifestărilor anatomofiziologice genitale ciclice, care explică bioritmurile reproducătoare, dar şi asupra comportamentului sexual care duce la concepţie.

Experimentele pe animale arată că, de la peşti la primate (339), ritmurile circanuale ale activităţii sexuale şi secreţiile androgenilor coincid în timp.

Cervideele emisferei nordice au vârful secreţiei de testosteron şi cel al activităţii sexuale în toamnă; femelele sunt fecundate în acest anotimp, duc sarcina iarna şi nasc în primăvară, când, după topirea zăpezii, hrana este din nou accesibilă.

Cercetările făcute pe subiecţi voluntari, investigaţiile şi datele stabilite arată un vârf al activităţii sexuale masculine şi, probabil, feminine, în toamnă, ceae ce duce la o creştere a numărului de naşteri în mai-iunie. Existenţa unui ritm circanual al activităţii sexuale la om pare să fie un fenomen vestigial. Există în emisfera nordică (singura pentru care sunt date disponibile) un ritm circanual de o remarcabilă stabilitate, cu toate diferenţele climatice, culturale etc.

Studiul violurilor, de exemplu, arată un vârf anual stabil de 100 de ani, cu toată evoluţia obiceiurilor, modului de viaţă etc.; ritmul bolilor sexuale arată o recrudescenţă în toamnă; activitatea sexuală masculină este crescută în acelaşi anotimp.

Scanned with OKEN Scanner

etc., ceea ce ne face să fim de acord cu Connaway şi Sade (1965), care spun că „toate primatele, inclusiv specia umană, pot fi considerate fiinţe ce se reproduc sezonier". Faptul că ritmul persistă în condiţiile vieţii moderne, în care variaţiile de lumină, temperatură, hrană etc., sunt în mare parte reduse, sugerează că – vestigiale sau nu – aceste bioritmicităţi trebuie să fie cunoscute, pentru a putea înţelege unele fenomene ale reproducerii umane, şi trebuie respectate, în vederea optimizării unor măsuri terapeutice destinate reducerii sterilităţii (339).

- **Bioritmuri cu privire la naştere**

Existenţa unei ritmicităţi sezoniere a manifestărilor sexuale, având drept consecinţă o bioritmicitate a fenomenului concepţiei, se reflectă şi în constatarea unei ritmicităţi circanuale a naşterilor, a avorturilor, sau a unor fenomene fiziologice sau patologice legate de sarcină. Vârful curbei naşterilor, apreciat a fi în lunile mai-iunie, este verificat pentru populaţii largi din emisfera nordică. Cu toate acestea, parametrii socioculturali (metoda de contracepţie), biologici (o fecundaţie la 2.000-3.000 coituri), patologici (variaţii circanuale ale avorturilor, anomaliilor congenitale), pot să modifice relaţia temporală între punctul maxim de activitate sexuală şi punctul maxim de naşteri, într-o populaţie relativ restrânsă.

Smolenski arată astfel, pe statistici foarte largi, că în eşantioanele provenite din zonele unde contraceptivele sunt permise şi folosirea lor încurajată, acrofaza naşterilor este la sfârşitul lui aprilie, pe când în zonele în care folosirea contraceptivelor nu a fost promovată, vârful de naşteri este la începutul lui ianuarie. De asemenea, faptul că variaţiile anuale ale numărului de naşteri sunt influenţate de factori exogeni reiese şi din datele acumulate de Cowgill pentru York, în Anglia, de la 1538 la 1814 şi Puerto Rico de la 1941 la 1960 (Cogwill), 1964, 1966, 1970.

Studiind bioritmul circanual al naşterilor, la aceeaşi concluzie ajung şi V. Luca şi P. Vârtej şi colab., care constată că vârful curbei naşterilor se situează în lunile mai-iunie. Aceasta este probabil consecinţa unei ritmicităţi sezoniere a manifestărilor sexuale legate de fenomenul concepţiei.

Ritmicitatea circanuală a naşterilor în lumea animală este legată în bună parte de fotoperiodicitate, de temperatură şi, mai ales, de posibilităţile de hrănire a generaţiilor tinere, pentru supravieţuire (232).

Pentru crescătoriile de animale domestice, natura mediului nou şi rezervele furajere constituie o nouă protecţie ecologică – dar cu toate acestea, de multe ori ritmul persistă. Nici specia umană, cu toate modificările esenţiale aduse de civilizaţie, nu iese din acest considerent bioritmic. Din acest punct de vedere, este interesant faptul că şansele de supravieţuire (de la o zi până la un an) ale unui copil născut în mai-iunie sunt mai mari decât cele ale unui copil născut în alt moment al anului, şi, în special, în lunile decembrie-ianuarie (339).

Deşi variaţiile anuale ale naşterilor au fost privite cu interes de mult timp, primul care se pare că a pus în evidenţă datele dovedind o ritmicitate circanuală a naşterilor a fost Quetelet (în 1942), şi abia după mai bine de un secol (în 1966) Cogwill a expus date cuprinzătoare asupra acestui subiect. În afara ritmurilor circanuale, au fost sesizate de multă vreme bioritmurile circadiene ale naşterilor, remarcându-se aproape în toată lumea animală, inclusiv la om, o predominanţă nocturnă a

Scanned with OKEN Scanner

naşterilor, explicată în bună parte prin inhibiţia exercitată de lumină şi de pericolele diurne asupra femelei care naşte sau prin predominanţa parasimpatică nocturnă.

Deşi această remarcă generală este adevărată, în realitate variaţiile nictemerale ale frecvenţelor parturiţiilor diferă de la o specie la alta şi sunt mai mult sau mai puţin dependente de condiţiile de mediu (Bosc, 1980).

Astfel, iapa fată preferenţial în cursul nopţii (86% între ora 19 şi 7), scroafa în cursul zilei, oaia mai mult noaptea, iar vaca indiferent de oră. Acestor constatări generale li se pot aduce corectările că ritmurile pot fi modificate în funcţie de mediu (iepele care trăiesc în Anzii sudamericani fată în special între orele 5 şi 14, dar travaliile nu se desfăşoară în cursul zilelor friguroase sau dacă este zăpadă – Bustintza şi colab., 1970, citat de Nathanielsz, 1977).

Tehnicile de inducţie a travaliului au permis, în ultimii ani, ca la animalele domestice (cel puţin la scroafă şi oaie) să se modifice ritmurile nictemerale ale naşterilor, în vederea supravegherii lor eficiente. Dar şi această declanşare trebuie să ţină seama de *pattern*-ul natural pentru că, de exemplu, eficacitatea inducţiei naşterii la oaie prin corticoizi de sinteză este influenţată de momentul zilei (Bosc şi colab., 1977).

La om, studiul clasic al lui Kaiser şi Malberg (s1962), confirmat de lucrări mai recente (Gauquelin, 1967; Erkinaro, 1972; Breart, 1979), constată un maxim de naşteri dimineaţa şi un minim după-amiaza, ritmul circadian fiind modificat de perturbarea condiţiilor de naştere, de declanşările sau dirijările de travaliu.

Un studiu recent, efectuat pe 200.000 de naşteri, constată că vârful de naşteri se situează matinal (în jurul orei 4:30) şi că se înregistrează o coborâre după-amiaza (cea mai mare scădere în jurul orei 18:30). Se observă, de asemenea, un ritm circadian al începutului travaliului, apreciat ca maxim după miezul nopţii (Malek şi colab., 1962; Breart, 1979), după cercetările lui Smolenski (1980), între orele 3 şi 3:20, şi un minimum după masă.

Studiind ritmul circadian al naşterilor, V. Luca şi P. Vârtej şi colab. constată că vârful naşterilor se situează dimineaţa, între orele 6-10, înregistrându-se o coborâre după-amiaza, între orele 18-22, iar debutul travaliului este maxim după miezul nopţii (în 80% din cazuri).

Există o funcţionalitate ciclică a zonei hipotalamohipofizare, un bioritm circadian, secreţia cea mai crescută de ocitocină care declanşează contracţiile uterine şi deci naşterea, înregistrându-se după miezul nopţii. În felul acesta, este furnizată şi o explicaţie a numărului crescut de naşteri în a doua parte a nopţii şi matinal, existând, deci, un autentic determinism cronobiologic al travaliului (423).

S-a apreciat chiar un prognostic al duratei travaliului în funcţie de ritmul nictemeral, constatându-se că travaliile cele mai scurte încep după miezul nopţii şi cele mai lungi, la sfârşitul dimineţii (Malek şi colab., 1962; Breart, 1979). Pe baza acestor considerente, tot mai multe cercetări epidemiologice caută să determine dacă există un timp biologic optim pentru inducerea naşterii. Variaţiile circadiene ale travaliilor sunt legate de ritmuri circadiene ale activităţii uterine. Studii experimentale efectuate la primate (*Maccacus Rhesus*) arată o activitate bioritmică uterină specifică, începând din a doua perioadă a sarcinii, o activitate care se amplifică cu două – două zile şi jumătate înainte de naştere, demonstrând că în organismul matern se produc numeroase transformări în acest sens. În condiţii de iluminat

Scanned with OKEN Scanner

natural, activitatea uterină contractilă cea mai mare este în jurul orelor 20-4 şi cea mai mică, în jurul orei 12. Deoarece contracţiile uterine sunt legate de factori multipli (calciu, catecolamine, prostaglandine, estrogeni etc.), ritmurile circadiene ale acestor factori sunt responsabile de sumarizare în efectul final.

Se ştie că există bioritmuri ale calciului, catecolaminelor şi se dovedeşte existenţa eventualelor bioritmuri în secreţia de estriol, a cărui curbă trebuie să fie rezultanta a două ritmuri de sinteză: unul în compartimentul fetal şi altul în cel matern (Anders, Isaksson şi colab., 1980; Germain şi colab., 1980).

Cunoaşterea acestor ritmuri este necesară, indicând căi de investigaţie pentru modul de acţiune a unor substanţe, cu rol de a modifica natura şi amplitudinea ritmurilor circadiene spontane. Fără a se cunoaşte o explicaţie valabilă, în afara condiţiilor ecologice, se constată o ritmicitate semnificativă statistic a naşterilor de feţi masculini şi feminini.

Cercetări ale lui Folkievici (1974) arată că, în anotimpul cald, în Polonia, la 100 de fete se nasc mai mulţi băieţi decât iarna. În august, la 100 de fete se nasc 108 băieţi, iar în ianuarie la 100 de fete, 85 de băieţi. În prima situaţie, fenomenul concepţiei are loc în decembrie, în a doua, în mai.

Studiind ritmicitatea de sex, V. Luca, P. Vârtej şi colab. au constatat că în anotimpul cald, în luna august, s-au născut mai mulţi băieţi (52,4%) decât fete (47,6%) pe când în anotimpul rece, în luna ianuarie, s-au născut mai multe fete (51,4%) decât băieţi (48,6%). Interpretarea acestor rezultate nu este alta decât suma influenţelor factorilor ecologici (232).

Numeroase lucrări indică variaţii sezoniere în naşterile de copii malformaţi cu luxaţie congenitală de şold, defecte de sept ventricular sau alte defecte congenitale, ceea ce sugerează influenţe externe şi endogene, care sunt, aparent, ritmic circanuale. Se poate afirma că sezonalitatea malformaţiilor congenitale, a naşterilor premature şi a feţilor morţi reflectă ritmuri circanuale din fiziologia umană, inclusiv funcţiile legate de gonade, astfel încât există o probabilitate mai mare de concepţie şi naştere normală pentru un sezon, decât pentru altele (Smolenski, 1980). Deininger şi Rott (1973) şi Nielson (1973), arătând variaţiile sezoniere în aberaţiile cromozomiale spontane, aduc un argument în plus pentru o componentă circanuală ritmică a eficienţei reproducerii umane. După unii autori, există chiar o ciclicitate sezonieră a avortului spontan. McDonald şi Kaplan (citaţi de Warren, 1980) descoperă un exces al avortului spontan în lunile mai-iunie, iar Warren apreciază variaţiile sezoniere ca fiind dependente de variaţiile sezoniere ale concepţiei, cu o creştere între aprilie-iunie, o scădere în iulie-octombrie şi o nouă creştere în noiembrie-ianuarie (245).

Sunt interesante lucrările lui Timoshenko (1980), care arată că în sarcina prelungită există o abatere de la ritmurile circadiene normale ale estrioluriei, cu o prelungire a ritmului circadian peste 25 de ore în sarcina prelungită cronologic şi o desincronizare a sarcinii biologic prelungite cu pierderea ciclicităţii, ritmul fiind monoton sau cu variaţii haotice ale eliminărilor hormonale. Chiar frecvenţa sarcinilor prelungite pare să aibă o ciclicitate de 11 ani, legată de activitatea solară (în corelaţie inversă) variaţiile bruşte ale activităţii solare ducând totodată la o creştere a mortalităţii perinatale.

Un alt aspect este bioritmul circadian al tensiunii arteriale (TA) şi al hipertensiunii arteriale (HTA) în sarcină.

Scanned with OKEN Scanner

La hipertensivi, aspectul circadian al variaţiei TA este în general similar cu cel al normotensivilor, înregistrându-se o scădere nocturnă marcată. Într-adevăr, incidenţa valorilor hipertensive, precum şi a accidentelor acute cardiovasculare, respectă un model circadian.

TA la hipertensivi este maximă ziua, descreşte noaptea, pentru a creşte rapid în primele ore ale dimineţii, între 4-12 (Neuter, 1997). În schimb, la gravidele hipertensive, la cele cu preeclampsie, nu se constată o scădere nocturnă a valorilor tensionale, iar cele cu preeclampsie severă prezintă valori hipertensive nocturne (Herzog Carr, 1993). Ritmul circadian normal al TA este pierdut sau supresat la preeclamptice, iar în cazurile severe, această variaţie este chiar inversată, lucru confirmat şi de Hulligan (1998). Această evoluţie, de la ritmul circadian normal, la un ritm modificat şi apoi inversat, poate fi luată în consideraţie pentru explicarea fiziopatologiei acestei afecţiuni (190).

Dar modificarea bioritmului TA pe termen lung, al celor care vor deveni preeclamptice, se pare că se produce foarte devreme în cursul sarcinii. De Ayala (1997) constată că gravidele care vor dezvolta HTA indusă de sarcină au TA stabilă în prima jumătate a sarcinii, dar TA creşte continuu şi progresiv spre termen (creştere lineară, chiar dacă valorile TA în primele 18-20 de săptămâni de gestaţie se menţin în limite normale acceptate).

Diferenţele pot fi observate chiar în primul trimestru de sarcină.

Urmărind gravidele cu preeclampsie uşoară, severă şi sindrom HELLP şi în primele 8 săptămâni postpartum, Ruschitzka (1996) face câteva observaţii interesante. Astfel, la gravidele care au avut preeclampsie, valorile ridicate ale TA înaintea naşterii s-au menţinut ridicate şi în primele 8 săptămâni postpartum. În cazurile de preeclampsie severă sau sindrom HELLP, creşterile nocturne ale TA s-au menţinut în prima săptămână postpartum, iar absenţa scăderii nocturne a TA s-a menţinut până la 8 săptămâni postpartum.

În HTA indusă de sarcină şi în preeclampsie, în afară de creşterile cantitative ale TA, oscilaţiile circadiene ale TA sunt mai mici decât la normotensive (Benedetto, 1996). Cu cât HTA este mai severă, cu atât se pierde ritmul circadian.

În HTA cronică la gravide, oscilaţiile circadiene se menţin însă. Încercând să identifice centrul reglator al bioritmului TA, Wang (1997) a studiat bioritmul TA la bolnavii cu afecţiuni cerebrovasculare acute: riscul unei curbe anormale de variaţie a TA pe 24 de ore a fost invers proporţional cu distanţa dintre leziunea cerebrală şi hipotalamus. La fel, a existat o corelaţie pozitivă între indicii circadieni ai TA (sistolică, diastolică) şi distanţa dintre leziune şi hipotalamus, constatându-se variaţii anormale ale concentraţiei hormonilor adrenali la pacienţii cu variaţii anormale ale TA. Ritmul circadian al TA se pare că este modelat prin efecte nervoase directe şi secundare, prin efecte hormonale reglate de hipotalamus şi căile nervoase asociate lor.

De asemenea, există studii care menţionează existenţa unui ritm circadian al proteinuriei (cu excreţie maximă ziua), precum şi al selectivităţii acesteia; aceste studii au fost efectuate în afara sarcinii. Dar, în mod cert, realizarea lor la gravide poate aduce date noi în studiul preeclampsiei (170).

Scanned with OKEN Scanner

II. Mecanisme ale bioritmicității

Două componente de bază sunt cuprinse în mecanismul oscilațiilor regulate ale funcțiilor sexuale:

1. un factor endogen, în esență înscris în codul genetic al fiecărei specii și individ și caracteristic speciei, cu variații individuale, factor ce imprimă anumite caractere specifice, persistente în absența semnalelor temporale.

2. factorii externi, realizați de fluctuațiile ecologice, ciclice (foarte variate: lumină, căldură, hrană, gravitație, electricitate, magnetism etc.), constituind sincronizatori (Zeitgeber).

Sincronizatorii naturali furnizează semnale în 24 de ore, 7, 28, 365 de zile etc., semnale care, fiind interpretate de un organism sensibil, permit ajustarea proceselor bioperiodice endogene în funcție de variațiile ciclice ale ambianței. În acest sens, putem considera organismul uman ca un oscilator biologic ce integrează o populație de oscilatori autoîntreținuți, de la cei moleculari, la cei structurali-oscilatori, care sunt interconectați (într-o oarecare ierarhie) și influențați de un ansamblu de sincronizatori (229).

Factorii endogeni

a. Factorii genetici. Bioperiodicitatea are un caracter genetic care corespunde organizării temporale a unei specii date.

Nu este exagerat să afirmăm că ne naștem cu o anumită structură temporală, așa cum ne naștem cu o „anumită structură spațială anatomică". Data apariției pubertății și încetării activității sexuale, perioadele de estru și anestru la animale, ciclicitatea menstruală, variațiile hormonale ciclice, durata gestației etc., sunt determinate de înscrierea în codul gonozomic a acestor semnale, și duc la o bioritmicitate care se manifestă chiar în izolare, fără influența varietății factorilor endocrini.

Există numeroase date care demonstrează dirijarea genetică a fenomenelor sexuale. Variațiile circadiene ale ritmurilor biologice sunt aproape similare la gemenii monozigoți, dar nu sunt la fel la gemenii dizigoți. La începutul anilor '50, Everett și Sawyer au arătat că ovulația spontană poate fi întârziată cu 24 de ore printr-o administrare adecvată de barbiturice, într-o anumită secvență de timp preovulatorie și numai atunci.

Faptul că timpul ovulației a fost amânat nu cu câteva ore, ci cu o perioadă exact de 24 de ore, a sugerat existența unui ceas – identificat ca un ceas hipotalamic – care funcționează automat, automatismul reluându-se circadian sau circamensual, chiar dacă a fost dereglat pentru un moment. Ceasul funcționează în cazul întunericului continuu și nu poate fi decuplat decât de lumina intensă, persistentă îndelungat, rezultatele fiind dependente de rezistența ritmurilor endogene (229).

Înscrierea genetică a automaticității bioritmice se face în hipotalamus, această zonă fiind responsabilă de ritmicitatea apariției pubertății, de caracterul feminin sau masculin al ritmicității sexuale, de ritmicitatea circamensuală și chiar de ritmicitățile imprimate de sincronizatori externi sau semnale interne.

b. Factorii structurali. Structuri anatomice precise prin funcțiunea lor constituie sedii declanșatoare de semnale, ce dirijează bioritmicitatea normală. Dintre acestea, hipotalamusul este aria cea mai importantă.

Scanned with OKEN Scanner

Hipotalamusul, ca structură şi funcţie nervoasă, dar în acelaşi timp şi endocrină, pare o staţie de releu, în care semnalele primite sunt codificate şi traduse în semnale şi stimuli hormonali, limbaj endocrin uşor de înţeles de către hipofiză, organ numai hormonal. Hipofiza nu are caractere de sex: ciclicitatea feminină sau masculină este imprimată de hipotalamus, funcţie determinată genetic, dar care poate fi modificată în anumite condiţii naturale sau experimentale.

Variaţiile secreţiilor hipotalamohipofizare depind de concentraţiile hormonilor circulanţi, în special de cele ale sterolilor sexuali, influenţele fiind reciproce, prin mecanismele de *feedback*. Există un *feedback* lung între hipotalamus şi nivelul hormonal al regiunilor ţintă, un *feedback* scurt între hipotalamus şi hipofiză şi un *feedback* ultrascurt în interiorul hipotalamusului.

1. *Feedback*-ul lung se explică printr-un *feedback* pozitiv ocazional. Hormonii sterolici, mai ales cei estrogenici (mai puţin androgenii, mai mult progesteronul, asociat cu estrogeni), pe măsura creşterii lor circulante, produc o inhibiţie a secreţiei de LH-RH şi invers. În acest proces intră şi inhibina secretată de celulele ovariene granuloase, având rol specific de inhibiţie a FSH.

Sistemul este dirijat de un gonadostat situat într-o structură anatomică încă nu pe deplin identificată (*error-detector*).

Semnalul periferic (concentraţia sterolică sanguină) este comparat cu un semnal interior, desemnat ca *setting* emis de gonadostat. Diferenţa dintre semnalul de intrare şi *setting* emite un alt semnal efector, care comandă intensitatea secreţiei de *releasing*. Însă creşterea estrogenilor până la un anumit nivel declanşează şi o creştere brutală de gonadotropine (vârful ovulatoriu, de exemplu) prin fenomenul de *feedback* pozitiv, fenomen mai complex, în care oscilaţia de relaxare în sistem consumă (anulează) rapid fenomenele. În ultimul timp, se descrie un *feedback* pozitiv şi pentru progesteron.

2. *Feedback-ul* scurt se realizează între LH-RH şi gonadotropine prin circulaţia locală hipofizohipotalamică, sau chiar prin concentraţia generală a gonadotropinelor. Se descriu două feluri de *short feedback* şi pentru FSH, şi pentru LH, atât negativ, cât şi pozitiv.

3. *Feedback*-ul ultrascurt între hormonii hipotalamici (LH-RH, PIF, PRH). Se ştie că o creştere de prolactină este întovărăşită de o scădere de FSH şi LH. Există o automodulaţie a *releasing*-urilor: creşterea concentraţiei sanguine de FSH-RH şi LH-RH sau adăugarea lor în culturile de ţesut determină o diminuare a secreţiei lor de către neuronii diencefalici.

Zonele anatomice ale proceselor de *feedback* din hipotalamus încep să fie identificate. Se descrie o zonă de *feedback* negativ în hipotalamusul bazal, aproape de nucleul arcuat şi o zonă de *feedback* pozitiv, în special în zona preoptică.

4. *Acţiunea neuropeptidelor*. Acţiunea aminelor neurogene este incontestabilă: dopamina stimulează eliberarea de LH-RH şi PRF, norepinefrina stimulează eliberarea de LH-RH, fiind implicată în medierea atât a *feedback*-ului pozitiv, cât şi a celui negativ.

Serotonina are efecte inhibitorii. Regiunea hipotalamică, nucleul arcuat – eminenţa mediană conţine o mare concentraţie de betaendorfină. Metencefalina şi substanţele analoage inhibă eliberarea de LH şi FSH şi, în general, substanţele opioide inhibă hipotalamic fluctuaţiile pulsatile de LH-RH. La rândul lor, hormonii peptidici hipotalamici acţionează asupra scoarţei cerebrale: LH-RH în comportamentul sexual,

Scanned with OKEN Scanner

vasopresina ca peptidă de fixare şi ocitocina, de ştergere a memoriei, ca şi alţi hormoni sau fragmente hormonale (MIF, TRH, ACTH, somatostatina).

5. *Alţi hormoni celulari* pot influenţa, de asemenea, ciclicitatea sexuală: PGE este stimulată în eliberarea de LH-RH (mai puţin PGE1, PGF2); ciberninele ovariene modulează local acţiunea gonadotropinelor, iar feromonii sunt substanţe ce acţionează la distanţă ca nişte hormoni, dar asupra altui individ decât cel care îi produce.

În decursul ultimilor ani, a devenit evident că ritmurile biologice sunt conduse de către nucleul suprachiasmatic (NSC) al hipotalamusului, care se maturează la pubertate, dar că nu toate semnalele care influenţează sincronizarea ritmurilor sunt mediate prin NSC.

Everet şi Sawyer au menţionat întreruperea bioritmicităţii circadiene a ovulaţiei la şobolancă, prin blocarea temporară a „ceasului hipotalamic", în urma anesteziei cu barbiturice.

În anul 1977, Brown-Grant şi Raismann arătau că distrugerea nucleului suprachiasmatic întrerupe ciclicitatea ovariană, dar permite ovulaţia prin acuplare la animale cu pontă provocată.

Există şi alte zone cu influenţă asupra oscilaţiilor ritmice în secreţiile de LH (ca nucleii mezencefalici, de exemplu), dar acţiunea lor este mai mult modulatorie.

Cercetările electrofiziologice denotă o ritmicitate a activităţii neuronale a nucleului suprachiasmatic (ca, de altfel, şi în nucleii laterali ai hipotalamusului, care iau parte la reglarea ritmurilor negonadotrope), cu variaţii circadiene suprapuse oscilaţiilor rapide, suprapunându-se ritmurilor circadiene şi ritmurilor infradiene. Astfel, neuronii ar prezenta alternanţe de perioade de activitate intensă şi perioade de mai slabă activitate, determinând o formă pulsatilă a secreţiilor neurohormonale (*releasing*), cu aceleaşi repercusiuni pentru secreţiile de gonadotropine. Existenţa secreţiei pulsatile este esenţială pentru comunicarea hipotalamus-hipofiză şi hipofiză-gonade, deoarece prezintă importanţă nu numai amplitudinea secreţiei, dar şi variaţiile în timp.

Bioritmul devine astfel un semnal. Sensul unui mesaj va fi înţeles datorită succesiunii în timp a semnalelor sistematizate: survenită aleatoriu, recepţionarea este prost înţeleasă şi funcţia suferă. Ritmul pulsatil de LH-RH-gonadotropine este de 60 min.

La maimuţe femele la care se suprimă producţia proprie de LH-RH prin distrugerea nucleului arcuat, infuzia de LH-RH nu restabileşte secreţia de gonadotropine, indiferent de doză, decât prin infuzii intermitente, cu frecvenţa de un impuls pe oră.

Crescând pulsaţiile (2-3,5 doze/oră) se scade şi chiar se suprimă secreţia de gonadotropine, iar scăzându-le, se diferenţiază secreţia de FSH şi LH: o pulsaţie la 3 ore nu are efect asupra LH, dar creşte secreţia de FSH. Aceste diferenţe de secreţie între FSH şi LH pot fi explicate prin activitatea variată a nucleului arcuat (Knobil, 1980).

Pulsaţiile gonadotropice se menţin şi după menopauză.

O caracteristică interesantă este faptul că, în condiţii normale, există un ritm pulsatil de LH şi nu de FSH (care ar fi inhibat de inhibină). Pulsatilitatea FSH apare în sindromul Klinefelter şi menopauză, când nu se secretă inhibină. De asemenea, hiperprolactinemia produce suprimarea pulsatilităţii LH-RH – gonadotropine (229).

Scanned with OKEN Scanner

Există variaţii fiziologice ale acestor pulsaţii; astfel, descărcarea preovulatoare de LH poate fi determinată de sumaţii de pulsaţii, care se produc cu o frecvenţă ridicată, sau sunt variaţii sezoniere dependente de fotoperioade. Există, de asemenea, nu numai răspunsul efectorului în funcţie de pulsaţiile stimulilor, transformând astfel modulaţia de frecvenţă în modulaţie de amplitudine, ci şi un ritm al sensibilităţii efectorului, deci o bioritmicitate a receptorului. Astfel, răspunsul bărbatului la HCG depinde de ora injectării sau de anotimp. Cel mai mare vârf de testosteron este observat atunci când injectarea se face la ora 20, faţă de ora 7, răspunsul fiind mai important în mai-iunie decât în octombrie-noiembrie.

Nu trebuie uitat că bioritmurile gonadice sunt legate de bioritmurile altor glande endocrine, dintre care tiroida joacă un rol important pentru manifestarea normală a activăţii gonadice (229).

Factorii externi (sincronizatori socioecologici)

Ritmurile biologice endogene sunt influenţate de ansamblurile factorilor ambianţi: sincronizatorii. Aceşti factori prezintă variaţii ciclice, capabile să modifice unul sau mai mulţi parametri care servesc la caracterizarea unui bioritm biologic.

Pentru numeroase specii animale, alternanţa periodică (fotoperioadele) de lumină şi întuneric constituie unul dintre sincronizatorii cei mai impotanţi. Şi alţi sincronizatori cu alternanţă zgomot-linişte, cald-frig, hrană-înfometare etc. Acţionează ca sincronizatori la unele specii, sau în condiţii experimentale.

Poate fi apreciată chiar o reglare populaţională, cu influenţe între femele înşile, între mascul-femelă sau femelă-mascul, sicronizatorii fiind înseşi condiţiile de natură socioecologică introduse de civilizaţie (Halberg şi colab., 1967, 1969; Aschoff şi colab., 1969). Pentru animale, chiar şi omul poate fi considerat un sincronizator care, din anumite interese, are posibilitatea să modifice sincronizatorii naturali. Manipularea unui sincronizator preponderent poate să influenţeze, de exemplu, perioada sa. Este posibil la om ca, în limite restrânse, să se impună ritmurile circadiene de 24 de ore, ritmuri de 23-25 de ore (Aschoff, 1978), dar nu şi de 21 de ore (Simpson, 1970), sau de 30 de ore (Gaurs, 1977).

Există probabil un sincronizator anual şi la om, de natură necunoscută. La animale, fenomenele reproductive ale numeroaselor specii se manifestă conform unei ritmicităţi anuale.

Alternanţa zi-noapte, asociată cu variaţiile anuale ale duratei lor joacă un rol de semnal, determinant pentru sincronizaţia acestor specii.

Pe lângă rolul de semnal sau de declanşator esenţial pentru ritmurile reproductive circanuale, lumina sau obscuritatea pot avea un efect chiar asupra gonadelor (Benoit, Assenmacher, 1970). Lumina poate acţiona în sens inhibitor (şi obscuritatea în sens stimulator) pentru unele manifestări ale activităţii ovariene: la femei, izolarea subterană prelungită sau iluminarea slabă determină scurtarea duratei ciclului menstrual, a menstrelor (240); la fetele oarbe s-a constatat apariţia mai precoce a menarhei (Zaharia şi Wurtmann, 1964); se înregistrează un maximum de apariţie a menarhei la sfârşitul toamnei şi începutul iernii (Grim, 1952; Vasik, 1965); la fetele din câmpie, menarha apare mai devreme decât la cele care trăiesc la altitudine, unde razele ultraviolete sunt mai intense (339).

În genere, lumina acţionează într-un sens stimulator la unele animale şi în sens inhibitor la altele. Variaţiile sezoniere ale reproducerii, legate de fotoperiodism, sunt

Scanned with OKEN Scanner

adaptări la durata sarcinii, în aşa fel încât naşterile să se producă în general primăvara, atunci când căldura şi lumina pot permite supravieţuirea puilor.

Deşi lumina reprezintă un sincronizator principal al ritmicităţii sexuale, ea trebuie să acţioneze cel puţin, pentru unele animale, în suprapunere cu un bioritm endogen, nerealizându-se o stimulare fotoperiodică decât dacă există o coincidenţă a luminii cu faza fotoinductibilă a structurilor nervoase, ritmate endogen (Elliot, 1976). Această fază de fotosensibilitate este pusă în evidenţă în ultima perioadă (la şobolanca gravidă, de către Bose şi Nicolle, 1980).

Influenţa sincronizatorului luminos se produce prin intermediul nucleului suprachiasmatic şi al epifizei. Date recente evidenţiază existenţa unei căi directe retinohipotalamice, care inervează nucleul suprachiasmatic (Moore, 1978), deci o influenţă ţintită hipotalamică. Pe de altă parte, lumina prin inervaţia tractului optic inferior „via" ganglioni cervicali superiori acţionează asupra epifizei, care secretă melatonina şi alte substanţe inhibitorii gonadice (simpatectomia cranială la berbec îl face nefotoperiodic).

Căile nervoase care unesc nucleul suprachiasmatic cu glanda pineală nu sunt identificate cu certitudine. Alterarea paralelă, atât a ritmurilor circadiene, cât şi a celor circanuale la hamster, sugerează un dublu rol al luminii. Aceasta ar acţiona mai întâi pentru a antrena ritmul de 24 de ore şi a permite să se situeze, într-un moment precis al nictomerului, o fază fotosensibilă. Coincidenţa acestei faze cu iluminarea ar declanşa atunci răspunsurile fiziologice corespunzătoare, în special prin activarea glandei pineale.

Studii recente aduc dovezi privind existenţa corelaţiilor între glanda pineală şi axul hipotalamo-hipofizo-ovarian, melatonina fiind mediatorul circadian al acestui ax (193). După G. Lincoln (1998), melatonina ar fi modulatorul secreţiei de prolactină şi gonadotropine, iar locul de acţiune al melatoninei în modelarea secreţiei de gonadotropină ar fi hipotalamusul mediobazal. Cât priveşte secreţia de prolactină, la toate mamiferele cu activitate fotoperiodică s-a constatat o hipersecreţie de prolactină în zilele lungi, acesta fiind un mecanism modulator foarte vechi (193).

Aplicaţii practice

Deşi aflată la început, înţelegerea şi tot mai adânca aprofundare a bioritmurilor reproducerii au dus, cel puţin în lumea animală, la aplicaţii practice şi deschid pentru om largi posibilităţi de aplicabilitate.

Modificările sincronizatorilor ecologici (lumina, căldura, hrana etc.), permit crescătorilor de animale să obţină mai multe generaţii anual, să reţină momente optime de însămânţare şi de naştere. În plus, cunoaşterea unei cronestezii a travaliului permite declanşarea naşterilor la momentul oportun, cu mai multă eficienţă (în cursul zilei), pentru o asistenţă promptă şi pregătită.

Cunoaşterea la om a perioadelor circanuale ale fertilităţii, a naşterilor, permite, să se acţioneze cu mai multă eficacitate în perioadele acrofazelor de fertilitate (de exemplu, toamna), pentru tratamentul unor sterilităţi sau înţelegerea dinamicii naşterilor la termen, a celor premature, a avorturilor, malformaţiilor congenitale, morţilor fetale etc. cu interpretarea lor statistică.

Scanned with OKEN Scanner

Demonstrarea organizării temporale a structurilor anatomice şi a metabolismului celular a revoluţionat farmacologia clinică a terapeuticii tradiţionale, administrată la ore precise, pe baza principiului homeostatic al repartiţiei egale şi al concentraţiilor susţinute în timp.

După 1960, dezvoltarea cronoterapiei – conform principiilor cronofarmacologice – a arătat avantajele acestei terapeutici şi dezavantajele terapeuticii tradiţionale.

Variaţiile efectelor medicamentelor în funcţie de starea ritmului circadian al omului au fost demonstrate pentru corticoizi, histamină, salicilat de sodiu, halotan, acetilcolină, prostaglandine F2 şi posibilităţile perturbării ritmurilor circadiene prin altele (rezerpina, insulina, ACTH, metildopa, glucagon, agenţi hipoglicemianţi); de asemenea, un excelent exemplu de crono-optimizator este furnizat de rezultatele cronocortico-terapiei (acrofaza de cortizol în primele ore ale dimineţii).

Un alt exemplu de cronoterapie este utilizarea drogurilor anthipertensive în sarcină. Drogurile antihipertensive trebuie să scadă valorile TA ridicate în timpul nopţii, dar să influenţeze şi variabilitatea acestora (Paratti, 1994; Imai, 1997).

Având în vedere creşterea tensională dintre orele 4-12, Neutel (1997) consideră că este de dorit ca administrarea medicamentelor antihipertensive să poată controla această creştere tensională. În 1996, FDI a aprobat utilizarea la gravide a unui blocant de calciu – Verapamil, administrat seara, la culcare (1 tb./zi). Tableta posedă un înveliş care inhibă eliberarea substanţei active 4-5 ore, astfel încât nivelul optim se obţine dimineaţa, între orele 4-12. Verapamilul realizează controlul TA şi protecţia împotriva accidentelor vasculare cerebrale şi a infarctului de miocard la gravide (170).

Pentru a aprecia cronenergia unei terapeutici (variaţiile ritmice ale unui agent terapeutic în sensul dorit sau nedorit) trebuie să ţinem seama de cronestezia sistemului (variaţiile ritmice ale unui biosistem). Aşa cum am arătat, dacă există o bioritmicitate a sistemelor, aceasta trebuie să corespundă cu o biosensibilitate ritmică a organelor receptoare. Coincidenţa acestor două componente, ca şi a unui sincronizator sau factor extern cu bioritmul endogen, duce la efecte maxime. S-a demonstrat ritmul pulsatil al structurilor diencefalohipofizare şi eficienţa terapeuticii externe cu LH-RH, numai sub acest ritm pulsatil (administrarea continuă sau frecventă duce la inhibiţia de răspuns, pulsaţii mai puţin frecvente decât cele normale ducând la selecţia răspunsului pentru FSH şi LH).

Cronenergia unui medicament a fost pusă în evidenţă pentru ritmurile circanuale ale femeii: Yen şi colab. (1974) au arătat că valorile de LH plasmatic, după stimularea cu LH-RH sau clomid, sunt mai mari sau mai mici, în funcţie de momentul ciclului când s-au administrat stimulatorii. Reinberg şi Smolenski (1980) au demonstrat un ritm circamensual la răspunsul la histamină, vârful fiind în momentul menstruaţiei şi minimul în timpul ovulaţiei. Punerea în evidenţă în cronestezii a complexului de structuri ce declanşează contracţiile uterine de travaliu sugerează că inducerea travaliului în aceste perioade are o eficienţă maximă, suprapunându-se ritmului endogen circadian. Cele câteva aspecte ale posibilităţilor de aplicabilitate, în sfera vieţii sexuale umane, a capitolului cronobiologiei, arată largul evantai de direcţii spre care se pot îndrepta cercetările viitoare, în scopul optimizării reproducerii umane.

Scanned with OKEN Scanner

K. HORMONOTERAPIA ÎN GINECOLOGIE. GHID TERAPEUTIC

Introducerea tratamentului hormonal în ginecologie a însemnat un mare progres, constituind totodată un serviciu desoebit pe care endocrinologia modernă l-a făcut ginecologiei.

Sinteza şi semisinteza hormonilor estrogeni şi a progesteronului, apariţia progestativelor de sinteză şi introducerea acestora în terapeutica ginecologică a avut o importanţă deosebită, consolidând hormonoterapia în această specialitate.

În acelaşi timp, introducerea hormonoterapiei în ginecologie a permis tratarea ştiinţifică a patologiei ciclului utero-ovarian, a tulburărilor menstruale, obţinerea de cicluri artificiale şi tratamentul hormonal de substituţie.

Un rol la fel de important l-a avut şi introducerea în terapeutică a hormonilor hipofizari, corticoizi sau tiroidieni, permiţând tratamentul sindromului endocrino-ginecologic din endocrinopatiile majore (256).

În prezent, arsenalul terapeutic în ginecologia endocrinologică se îmbogăţeşte continuu, cu noi preparate hormonale, fiind suficient să amintim doar introducerea analogilor de GnRH în practica medicală. Afecţiunile de origine hormonală rezultă în general dintr-o tulburare de reglare a uneia sau mai multor verigi ale sistemului endocrin. În unele dintre aceste tulburări, cantităţile de hormoni secretaţi sunt insuficiente, iar în altele sunt, dimpotrivă, excesive. Uneori, alterările echilibrului hormonal cu diminuarea unui grup de hormoni se însoţeşte de o secreţie crescută a altor hormoni. Alteori, tulburările unei glande endocrine compromit indirect funcţia altor glande, în general prin intermediul axului hipotalamo-hipofizar.

Ca regulă general, trebuie făcută o diferenţiere între tulburările unei glande din periferie de cele de origine centrală. La fel, relaţiile interhormonale pot fi compromise de o deficienţă a catabolismului hormonal în ficat

În sfârşit, o deficienţă a receptorilor hormonali poate simula sau chiar determina o perturbare endocrină (407).

Terapeutica hormonală vizează tocmai corectarea acestor perturbări, putând influenţa în diferite moduri factorii implicaţi în determinismul afecţiunilor endocrine.

Scanned with OKEN Scanner

Iată de ce trebuie acordată o importanţă deosebită alegerii hormonului, posologiei, momentului şi duratei de administrare.

Legat de momentul administrării, astăzi se conturează tot mai mult noţiunea de cronoterapie, bazată pe principii cronofarmacologice. Variaţiile efectelor medicamentelor în funcţie de starea bioritmului circadian al omului au fost demonstrate pentru multe substanţe, printre care, pentru corticoizi şi prostaglandine. Astfel, se cunoaşte astăzi că hormonii corticoizi au un marcat ritm circadian, fiind secretaţi în cantitate maximă dimineaţa şi minimă seara. De aici şi recomandarea de a administra cortizolul în primele ore ale dimineţii, când eficacitatea sa este mult mai mare. Acelaşi lucru s-a observat şi pentru prostaglandine, a căror eficacitate este mult mai mare dacă se administrează la orele 18:00 (229).

În altă ordine de idei, tratamentul hormonal antrenează nu numai efecte periferice, dar şi o acţiune centrală pe sistemul hipotalamo-hipofizar.

Doze mici de steroizi, administrate un timp mai îndelungat, produc adeseori efecte asupra organelor care sunt sensibile. Doze forte de hormoni sexuali influenţează adenohipofiza şi hipotalamusul, chiar dacă aplicarea lor este de scurtă durată.

Acţiunea periferică, precum şi cea centrală a unui tratament hormonal, este limitată în timp. În foarte multe cazuri, la oprirea tratamentului hormonal, tulburările pot reapărea. Din fericire, frecvent se obţine o vindecare de durată şi o regularizare a funcţiilor, cu condiţia ca perturbarea să nu fie prea accentaută (407).

După scopul urmărit, în practica medicală există mai multe posibilităţi de aplicare terapeutică, deci mai multe tipuri de terapeutică hormonală: substitutivă, stimulatorie şi inhibitorie.

a. Terapeutica substitutivă. Simptomele de carenţă hormonală date de o deficienţă hormonală a unei glande periferice pot fi suprimate cu ajutorul unui hormon corespondent. Când leziunea glandulară este ireversibilă, terapeutica substitutivă trebuie practicată pe toată durata vieţii.

Cel mai bun exemplu de terapeutică substitutivă este tratamentul hormonal substitutiv al menopauzei.

b. Terapeutica stimulatorie. În cazul în care deficienţa funcţională a unei glande periferice este dată indirect de o perturbare hipotalamo-hipofizară, se recurge la administrarea unui hormon pentru stimularea organului periferic. Exemplul tipic este terapeutica hormonală periferică a unei amenorei de origine centrală.

c. Terapeutica inhibitorie. Administrarea, de scurtă sau lungă durată, a unor doze puternice de hormoni steroizi, suprimă sau reduce temporar funcţia glandei periferice corespondente. De exemplu, estrogenii inhibă secreţia hormonului de maturare foliculară, iar cortizonul, secreţia de ACTH. Inhibiţia este însă de scurtă durată, totul reintră în normal la oprirea tratamentului hormonal.

Terapeutica inhibitorie poate fi şi ciclică, cel mai bun exemplu fiind administrarea de estroprogestative care suprimă ovulaţia.

După aceste consideraţii asupra hormonoterapiei în ginecologie, prezentăm, pe scurt, produsele hormonale folosite cel mai frecvent în practica medicală, cu modul de acţiune, indicaţiile, contraindicaţiile şi efectele secundare ale acestora. Multe dintre aceste produse farmaceutice au fost scoase din uz. Ele au fost menţionate în

Scanned with OKEN Scanner

acest ghid terapeutic pentru a avea o vedere de ansamblu asupra tuturor preparatelor hormonale folosite în ginecologie.

- **Estrogenii**

Estrogenii sunt hormoni steroizi cu 18 atomi de carbon, care au în comun o structură chimică particulară, reprezentată de un ciclu fenolic, de unde şi denumirea de fenolsteroizi. Hormonii feminităţii, estrogenii, sunt responsabili atât de dezvoltarea organelor sexuale, cât şi de dezvoltarea caracterelor sexuale secundare feminine.

Principalii hormoni estrogeni sunt:

- estrona (E_1);
- 17 beta-estradiolul (E_2);
- estriolul (E_3).

Proprietăţile estrogenilor folosiţi în terapeutică. Estrogenii au o serie de efecte favorabile, datorită cărora sunt folosiţi în practica medicală, dar au şi unele efecte secundare nedorite. Efectele se exercită atât la nivelul structurilor centrale, cât şi local, în periferie, asupra tractului urogenital:

- au efecte centrale de tip *feedback*, *feedback* negativ asupra hormonilor gonadotropi şi *feedback* pozitiv numai asupra LH;
- determină proliferarea endometrială, iar în asociere cu progesteronul, participă la parcurgerea stadiului secretor. Acţiunea proliferativă se exercită şi asupra sânilor, putând antrena veritabile mastopatii. În doze mari şi necotrabalansate, măresc riscul cancerului de endometru;
- au o acţiune trofică locală asupra vulvei, vaginului, glerei cervicale, mucoasei trigonului vezical şi a uretrei;
- exercită şi efecte generale, inhibând fenomenele neurovegetative ale menopauzei, ca şi asupra metabolismului lipidic, metabolismului osos şi coagulării.

Într-adevăr, estrogenii determină o scădere a nivelurilor sangvine ale LDL şi VLDL, crescând, în schimb, nivelurile HDL. În felul acesta, estrogenii diminuează atât riscul aterosclerozei, cât şi al accidentelor vasculare arteriale coronariene (96).

Pe lângă aceste efecte, estrogenii conjugaţi, ca şi estrogenii din compoziţia pilulelor contraceptive, cresc factorul VII al coagulării, scăzând în acelaşi timp antitrombina III.

Alte efecte secundare sunt: apariţia de ictere colestatice, litiaza biliară şi adenoamele hepatice, estrogenoterapia dublând riscul litiazei biliare.

Subgrupele estrogenilor. În grupa mare a estrogenilor intră două subgrupe:

1. estrogenii naturali şi semisintetici:

- 17 beta-estradiol, estriolul şi estrona;
- săruri ale estradiolului: valerianat şi undecilat;
- estrogeni conjugaţi de origine ecvină: sulfatul de estronă şi equilin – sulfatul (estrogeni sulfoconjugaţi, extraşi din urina de iapă gravidă);

2. estrogenii de sinteză:

- etinilestradiolul şi mestranolul;
- estrogeni de sinteză nesteroidieni: dietilstilbestrolul şi clorotrianisenul (96).

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţiile tratamentului cu estrogeni

N. Crişan, D. Nanu şi colab. împart indicaţiile estrogenoterapiei în două mari grupe:

1. tratamentul substitutiv al unor stări patologice şi la menopauză;
2. contracepţia hormonală, în asociere cu un progestativ.

1. Tratamentul substitutiv al unor stări patologice şi în menopauză se aplică în:

- impuberism, sindrom de castrare, menopauză precoce;
- atrofie vulvovaginală, tulburări trofice vulvovaginale din climacteriu;
- în menopauză naturală;
- osteoporoză, pentru prevenirea demineralizării;
- profilaxia riscurilor cardiovasculare din climax.

2. Contracepţia hormonală, în asociere cu un progestativ, face obiectul unui capitol separat.

Contraindicaţiile administrării estrogenilor

În administrarea estrogenilor se au în vedere următoarele contraindicaţii:

- antecedente familiale de cancere genito-mamare;
- antecedente personale de boală tromboembolică sau boli tromboembolice active;
- antecedente de herpes gestaţional;
- tumori hipofizare;
- sângerări uterine nediagnosticate;
- endometrioză, fibrom uterin;
- boli cardiovasculare;
- insuficienţă hepatică;
- anemie falcipară;
- sarcină, datorită riscului feminizării feţilor de sex masculin, iar, în cazul administrării de stilbestrol, a riscului cancerului vaginal la fetiţe;
- estrogenii vor fi administraţi cu prudenţă în diabet, obezitate, porfirie, boli renale cronice, boli de colagen, epilepsie, otoscleroză, astm etc.

Cefaleea intensă, tulburările de vedere care survin în timpul tratamentului, impun oprirea acestora.

Produse terapeutice

Estrogeni naturali

• **Estradiolul** (E_2) se prezintă sub formă de:

1. *Soluţie uleioasă injectabilă* (Estradiol fiole a 2,5 mg), indicată în amenoreea secundară şi hemoragiile uterine disfuncţionale.

2. *Preparat micronizat*, indicat în tratamentul hormonal substitutiv de menopauză, conţinând exclusiv estradiol micronizat sau asociat cu un progestativ, preparatele fiind numeroase:

ESTROFEM ŞI ESTROFEM FORTE (Novo-Nordisk), cu 28 tb/plachetă, conţine E_2 2 mg, respectiv 4mg/cp, indicat, în special, la femeile la care s-a practicat histerectomie;

Scanned with OKEN Scanner

Preparate care conţin E_2 asociat cu un progestativ:

TRISEQUENS (Novo-Nordisk), preparat cu 28 cp/plachetă, tablete albe (2 mg E_2 + 1 mg acetat de norethisteron), tablete roşii (1 mg E_2) şi tablete albastre (2 mg E_2). Este indicat în tulburările datorate carenţei estrogenice din peri- şi postmenopauză şi se administrează oral: o tabletă pe zi, fără întrerupere. La femeile care mai au ciclu menstrual, se administrează din a 5-a zi de la sângerare.

KLIOGEST (Novo-Nordisk), conţine 2 mg E_2 şi 1 mg norethisteron acetat 1 mg/cp. Este indicat mai ales la femeile în postmenopauză, dar tratamentul nu va începe mai devreme de 1 an de la apariţia menopauzei. Se administrează oral, o tabletă pe zi, fără întrerupere.

NOVOFEM şi ACTIVELLE (Novo-Nordisk) fac parte din noua generaţie de produse cu doză redusă de hormoni, folosite în TSH la menopauză. NOVOFEM conţine 1 mg 17β-estradiol si 1 mg norethisterone acetat (NETA), iar ACTIVELLE – 1 mg 17β-estradiol şi doar 0,5 mg NETA.

3. *Geluri* sau *dispozitive autocolante*, administrate pe cale transcutanată sau subcutanată în tratamentul tulburărilor de menopauză. Administrarea estrogenilor pe cale transcutanată sau vaginală prezintă avantajul că evită intervenţia metabolismului hepatic, contrar administrării sale orale.

DERMESTRIL (Rottapharm) – 25 (2 mg E_2), 50 (4 mg E_2) şi 100 (8 mg E_2), „plasturi matrice" care asigură terapia transdermică cu E_2. Se aplică un plasture la 3-4 zile, 3 săptămâni, ultimele 10 zile asociindu-se un progestativ per os, zilnic.

Tot sub formă de plasturi matriciali se prezintă şi FEM 7^R, cu 50, 75, 100 mg E_2, care se aplică 4 săptămâni, în plasture la 7 zile, cu o săptămână pauză şi FEMY (Gedeon Richter), sistem transdermic care conţine Estradiol hemihidratat 50 mcg.

ESTRACOMB – Novartis (ESTRADERM + ESTRAGEST), recomandat la femeile fără histerectomie, pentru profilaxia osteoporozei şi tratamentul tulburărilor menopauzei.

Estracomb se prezintă sub două forme de tratament transdermic:

- Estraderm 50, *patch*-uri care conţin fiecare câte 4 mg E_2, asigurând eliberarea zilnică a 50 mcg E_2;
- Estrogest 250/50, *patch*-uri are conţin 10 mg E_2 şi 30 mg norethisteron acetat (NETA), asigurând eliberarea zilnică a 50 mcg E_2 şi 250 mcg NETA. Administrarea este ciclică, Estraderm 2 săptămâni (un *patch* la 3-4 zile), apoi Estrogest următoarele 2 săptămâni (un *patch* tot la 3-4 zile).

După această secvenţă de 4 *patch*-uri Estroderm şi 4 *patch*-uri Estrogest, se reia administrarea ciclică.

CLIMARA, CLIMARA FORTE (Schering) sunt sisteme transdermice cu Estradiol. Climara, plasture de 12,5 cm^2, conţine 3,9 mg E_2 într-o matrice acrilată adezivă. Climara forte, plasture de 25 cm^2, conţine 7,8 mg E_2 într-o matrice acrilată adezivă.

Plasturele nu se aplică pe tegumentele sânului şi va fi schimbat săptămânal. La femeile cu histerectomie, se poate utiliza doar Climara, în toate celelalte cazuri se va administra o doză potrivită de progesteron pentru 10-12 zile în fiecare lună.

Pe cale subcutanată, la femeile cu menopauze induse chirurgical, se poate utiliza şi implantul cu Riselle (Schering – Plough), care conţine 25 mg 17β Estradiol.

OESTROGEL (Besins-International), conţine E_2 0,06% pentru administrare transdermică, indicat în profilaxia osteoporozei şi tratamentul tulburărilor din postmenopauză (vasomotorii, trofice locale etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Ca mod de administrare, se aplică la nivelul braţelor, umerilor, coapselor, abdomenului şi pe gât, evitându-se sânii, o dată pe zi, 2,5 – 5 g gel (1,5 mg estradiol), timp de trei săptămâni. După o săptămână de pauză, se repetă aplicaţiile, putându-se asocia, între zilele 12-21 ale ciclurilor terapeutice, un progestativ în administrare zilnică (pentru protejarea endometrului).

ESTREVA (Théramex), gel transdermic conţinând 100 mg/100 q E_2 anhidră sau 103,25 mg/110 q E_2 hemihidratat. Doza medie este de 1,5 g gel/zi, adică 3 apăsări pe dozator, 24-28 zile, asociind ultimele în 12-15 zile, un progestativ.

4. *Administrare pe cale vaginală de E_2* sub formă de tablete, indicată în tulburările trofice vaginale din menopauză:

VAGIFEM (Novo-Nordisk), tablete vaginale care conţin E_2 0,025 mg/tb., se administrează 1 tb./zi, două săptămâni, apoi 1 tabletă de 2 ori/săptămână, ca doză de întreţinere. Este indicat în tratamentul vaginitei atrofice datorită deficienţei estrogenice şi se administrează prin introducerea aplicatorului profund în vagin, printr-o simplă apăsare.

ESTRONA. Mai puţin activă decât E_2, este şi mai puţin utilizată în terapeutică, preparatele folosite fiind: SYNERGON, HARMOGEN, COLPORMAN etc.

ESTRIOLUL. Este indicat în mod special pentru tratamentul acuzelor urogenitale asociate atrofiei din menopauză.

Preparate: KLIMADORAL (comprimate a 1 mg estriol) şi OVESTIN.

OVESTIN (Schering – Plough) este disponibil sub trei forme diferite: tablete (1 mg sau 2 mg), cremă vaginală (0,1%) şi ovule vaginale (0,5 mg). Ovestinul reface epiteliul vaginal, ameliorând simptomatologia urogenitală legată de atrofie. Ca posologie, tabletele de 1 mg se administrează, în primele săptămâni, 4-8 tb/zi, doza de întreţinere fiind de 1-2 tb/zi, în doză unică. Tabletele de 2 mg. se administrează 2-4 tb/zi în primele săptămâni, doza de întreţinere fiind de 1/2-1 tb/zi.

Crema vaginală, 0,1%, se aplică o dată pe zi intravaginal, cu ajutorul unui aplicator calibrat, înainte de culcare, în primele săptămâni, iar doza de întreţinere este de o aplicaţie de două ori pe săptămână.

Ovulele vaginale, 0,5 mg, se administrează un ovul/zi, în primele săptămâni, doza de întreţinere fiind un ovul de două ori pe săptămână, seara, la culcare.

Derivaţii de estriol. Dintre derivaţii de estriol, trebuie reţinut succinatul de estriol, indicat în tratamentul hormonal substitutiv de menopauză, în administrarea orală.

Preparatul comercial SYNAPAUSE (**Schering – Plough**) – tablete care conţin estriol succinat 2 mg/cp., se administrează în doză descrescândă: în prima săptămână 3 tb./zi, a doua săptămână 2 tb./zi, şi, în continuare, 1 tb./zi.

• **Alţi derivaţi sintetici estrogenici** sunt folosiţi pentru efectele lor trofice locale, neavând efecte sistemice.

Dintre acestea, trebuie reţinut COLPOTROPHINE (Théramex), capsule ginecologice care conţin Promestriene 10 mg. pe capsulă, şi cremă vaginală, care conţine Promestriene 0,15 g pe tub de 15 g.

Este indicat în atrofia vaginală prin carenţă estrogenică (dispareunie, prurit), în tulburările micţionale din postmenopauză, ca şi în pregătirea preoperatorie în cure de 20 de zile.

Scanned with OKEN Scanner

Un alt derivat care conţine Promestriene (10 mg) asociat la Delorquinadol (200 mg pe comprimat) este Colposeptinul (Théramex), care este un antiseptic cu acţiune bacteriostatică pe numeroşi germeni. În acelaşi timp, prin Promestriene regenerează celulele superficiale ale epiteliului vaginal, bogat în glicogen, şi în felul acesta se restabileşte pH-ul fiziologic al vaginului, evitându-se recidivele infecţioase. Ca mod de administrare se recomandă un comprimat ginecologic dimineaţa şi seara, timp de 9 zile.

Esterii semisintetici ai estradiolului

Au fost folosiţi în practica medicală fie sub formă de preparate simple, fie combinate cu un progesteron sau androgen, ca de exemplu:

ESTROLENT (România), care conţine estradiol undecilat 25 mg;

PRO-GYNOVA (estradiol-pivalat 2 mg) sau PROGYNOVA-DEPOT (estradiol-pivalat 10 mg), cu efecte de lungă durată, administrată în injecţii i.m.

GRAVIBINON (Bayer – Schering, Pharma), care conţine estradiol-pivalat 5 mg şi hidroxiprogesteron caproat 250 mg, indicat în profilaxia avortului habitual şi ameninţarea de avort.

Ca posologie, în primele luni de sarcină se administrează o fiolă i.m. pe săptămână.

Dintre preparatele cu administrare per os, trebuie reţinute preparatele folosite în tratamentul hormonal de substituţie al menopauzei:

CICLOPROGYNOVA (Bayer – Schering, Pharma): estradiol-valerat 2 mg x 11 cp + estradiol-valerat 2 mg + norgestrel 0,5 mg x 10 cp;

CLIMEN (Bayer – Schering, Pharma): preparat secvenţial ce conţine estradiol-valerat 2 mg x 11 cp şi estradiol-valerat 2 mg + ciproteron acetat 1 mg x 10 cp.

Ca posologie, se administrează 1 tb./zi, 21 zile, pauză 7 zile după care se reia administrarea timp de 21 de zile.

KLIMODIEN (Bayer – Schering, Pharma), care conţine 2 mg valerat de estradiol şi 2 mg dienogest, progestativ cu efect antiandrogenic.

• **Estrogenii conjugaţi de origine ecvină** sunt un amestec de estrogeni sulfo-conjugaţi extraşi din urina de iapă gravidă, având aceleaşi acţiuni ca estradiolul, indicate în tratamentul substitutiv hormonal de menopauză. Se folosesc sub formă de tablete orale sau creme vaginale, ca de exemplu:

PREMARIN (Wyeth), 1,25 mg/tb. şi 0,625 mg/tb. estrogeni conjugaţi sau Premarin cremă vaginală 0,625 mg/1 g cremă. În THS s-au mai folosit:

Estrogenii combinaţi, alături de medroxiprogesteron, care intră şi în compoziţia produselor PREMELLA şi CYCLO-PREMELLA (WYETH), indicate în THS în menopauză la femeile cu uter intact.

PRESOMEN (Kali-Chemic-Pharma), 0,3 mg/drajeu estrogeni conjugaţi. Ca posologie, în menopauză se recomandă tratament ciclic, discontinuu, 1-2 cp., 21 zile, cu pauză de 7 zile.

Estrogenii naturali din compoziţia noilor COC

În prezent, cercetătorii fac eforturi pentru înlocuirea etinilestradiolului din compoziţia COC prin estrogeni naturali. Aceste eforturi sunt justificate de avantajele pe care le conferă estrogenii naturali: interacţiunea scăzută cu funcţia hepatică, o incidenţă mai mică a bolilor cardiovasculare, protecţia sânului împotriva cancerului, dar şi posibilitatea de a fi folosiţi în TSH a menopauzei.

Scanned with OKEN Scanner

Estrogenii naturali care au înlocuit sau sunt în curs de înlocuire a etinilestradiolului în compoziţia COC sunt: 17β-estradiol (E_2), esterul sau valerianat (E_2V) şi estretolul, un nou estrogen natural secretat de către ficatul fetal uman.

Noile COC care conţin estrogeni naturali includ următoarele combinaţii:
- Dienogest + estradiol valerianat (Bayer Schering Pharma);
- Nomegestrel acetat + 17β-estradiol (Schering-Plough);
- Desogestrel + estretol (E_4) (Pantarhei Bioscience).

Estrogenii de sinteză

Etinilestradiolul. Este un estrogen semisintetic, eficace pe cale orală, mai activ decât estradiolul. Eficacitatea crescută în administrarea pe cale orală este datorată ataşării unui radical etinil în poziţia 17-alfa a moleculei estradiolului. Modificarea în formulă, ca şi fixarea intensă hepatică îi conferă o serie de proprietăţi, ca implicarea în inducţia enzimatică şi în modificările enzimatice. Iată de ce barbituricele, fenitoina, rifampicina diminuează efectul estrogenilor, crescând metabolizarea acestora prin inducţie enzimatică. Cât priveşte modificările metabolice induse de etinil-estradiol, acesta scade toleranţa la glucoză şi creşte nivelul unor factori ai coagulării. Modificarea toleranţei la glucoză face ca estrogenii să interfere efectul antidiabeticelor.

Indicaţiile şi contraindicaţiile Etinilestradiolului sunt cele ale estrogenilor în general, cu o remarcă: având în vedere aceste modificări metabolice induse de Etinilestradiol, în tratamentul hormonal de substituţie (TSH) se preferă estrogenul natural – 17 beta-estradiolul (96).

Un exemplu este FEMOSTONUL (SOLVAY PHARMA), care conţine 17β-estradiol şi un progestogen, Diprogesteron, foarte asemănător cu progesteronul folosit în THS al menopauzei.

Ca preparate comerciale este de reţinut Etinilestradiolul (România), comprimate a 0,02 şi 0,05 mg.

Având în vedere efectele intens antigonadotrope ale Etinilestradiolului, acesta este inclus astăzi în marea majoritate a contraceptivelor orale combinate, ca de exemplu: CILEST (Johnson and Johnson), LYNDIOL şi MARVELON (Schering – Plough), MICROGYNON şi TRIQUILAR (Bayer – Schering, Pharma), RIGEVIDON (Richter) etc.

În arsenalul terapeutic au intrat şi contraceptivele orale minidozate NOVYNETT (Gedeon Richter), MERCILON (Schering – Plough) şi LOGEST (Schering) cu 20 μg Etinilestradiol, având efecte secundare minime etc.

Compoziţia COC

Aceşti COC au în compoziţie, pe lângă etinilestradiol, un progestativ, un progestogen, combinaţiile fiind variate:

Combinaţia Estrogen + Levonorgestrel

Loette (Wyeth – Lederde, Austria): Levonorgestrel 0,10 + Etinilestradiol 0,027

Microgynon – 21 (Bayer Schering Pharma): Etinil estradiol 0,03 mg + Levonorgestrel 0,15 mg

Rigevidon (Gedeon Richter): Etinilestradiol 0,03 + Levonorgestrel 0,15 mg

Scanned with OKEN Scanner

Combinaţia Etinilestradiol + Etonogestrel:

NUVA RING (Schering-Plough), inel contraceptiv care eliberează zilnic în medie Etinilestradiol 0,015 +Etonogesterel 0,12 mg. Introdus în vagin, se lasă pe loc trei săptămâni şi după o săptămână fără inel, se introduce un inel nou.

Combinaţia Estrogen + Levonorgestrel:

DESORELLE (Gedeon Richter): Etinilestradiol 0,03 mg + Desogestrel 0,15 mg

NOVYNETTE (Gedeon Richter): Etinilestradiol 0,02 mg + Desogestrel 0,15 mg

MARVELON 21, 28 (Schering-Plough): Etinilestradiol 0,03 mg + Desogestrel 0,15 mg

MERCILON (Schering-Plough): Etinilestradiol 0,02 mg + Desogestrel 0,15 mg

Combinaţia Gestoden + Estrogen:

Femoden (Bayer Schering Pharma): Etinilestradiol 0,03 mg + Gestoden 0,075 mg

Livonette (Gedeon Richter): Etinilestradiol 0,02 mg + Gestoden 0,075 mg

Logest (Bayer Schering Pharma): Etinilestradiol 0,020 mg + Gestoden 0,075 mg

Karissa (Gedeon Richter): Etinilestradiol 0,020 mg + Gestoden 0,075 mg

Stodette (Medico Uno Pharma KfT)): Etinilestradiol 0,02 mg + Gestoden 0,075 mg

Harmonet (Wyeth): Etinilestradiol micronizat 0,02 mg + Gestoden micronizat 0,075 mg

Minesse (Wyeth): Etinilestradiol micronizat 0,06 mg + Gestoden micronizat 0,06 mg

Combinaţia Estrogen + Drospirenonă:

Yasmin (Bayer Schering-Pharma): Etinilestradiol micronizat 0,03 mg + Drospirenonă micronizată 3 mg

Yaz ((Bayer Schering Pharma): Estradiol 0,020 mg + Drospirenonă 3 mg

Combinaţia Estrogen + Norgestimat:

Cilest (Johnson & Johnson): Etinilestradiol 0,035 mg + Norgestimat 0,25 mg

Combinaţia Estrogen + Norelgestromin:

Evra (Janssen-Cilag): Etinilestradiol 600 μg + Norelgestromin 6 mg, sistem terapeutic transdermic

Combinaţia Estrogen + Clormadinon:

Belara (Grunenthal): Etinilestradiol 0,03 mg + Clormadinon acetat 2 mg

Alte combinaţii sunt *preparatele secvenţiale* (progestogen + estrogen): TRIQUILAR (Bayer Schering-Pharma); TRIREGOL şi MILLIGEST (Gedeon Richter); LAURINA (Schering-Plough).

Excepţie fac doar câteva contraceptive orale, care conţin, în loc de etinilestradiol, MESTRANOL, care a fost primul estrogen inclus de către Pincus în rândul contraceptivelor orale (96).

Dintre contraceptivele care conţin Mestranol, menţionăm SISTOMETRILUL, ANACYCLIN sau NORACYCLIN, produse ale firmei Novartis, astăzi fiind, practic, ieşite din uz.

Dietistilbestrolul dipropionat şi derivaţii acestuia. Dietilstilbestrolul acetat (OESTROSTILBEN), neomologat în România, are aceleaşi indicaţii ca estradiolul. I se reproşează însă faptul că este la originea cancerului vaginal la tinerele fete, ale căror mame au primit, în timpul sarcinii, oestrostilben.

Derivaţii de stilbestrol utilizaţi în practica medicală sunt:

- Citratul de clomifen, un compus de tip triphenyletilene, este un antiestrogen folosit ca inductor al ovulaţiei.

Clomifenul acţionează prin inhibiţia competitivă a estrogenilor la nivel hipotalamo-hipofizar, făcând să dispară *feedback*-ul negativ la acest nivel, antrenând

Scanned with OKEN Scanner

astfel, secreţia de gonadotropine. În felul acesta, este restabilită creşterea foliculară normală şi ovulaţia (96).

Cele mai cunoscute produse comerciale sunt: SEROPHENE (Serono), CLOSTILBEGYT (Egys-Ungaria), KLOMIFEM (Belupa) etc.

TAMOXIFENUL este un antiestrogen de tip competitiv derivat de stilbestrol. Tamoxifenul inhibă efectele estrogenilor endogeni, probabil prin acţiune competitivă. De aici şi indicaţia folosirii acestuia în cancerul de sân. I se reproşează însă, pe drept cuvânt, efectul proliferativ asupra endometrului. Într-adevăr, la femeile tratate cu Tamoxifen pentru cancer la sân, s-a observat o creştere a ratei hiperplaziilor şi cancerului de endometru (96).

Preparatele comerciale sunt: TAMOXIFEN, TAMONEPRIM, NOLVADEX etc.

Preparate cu efecte estrogen-antagoniste (antiestrogenice) şi estrogen- agoniste

Având în vedere efectele proliferative ale Tamoxifenului asupra endometrului, eforturile cercetătorilor s-au îndreptat în direcţia găsirii unor substanţe medicamentoase care să elimine acest dezavantaj. Recent, s-a sintetizat un derivat de benzothiophene (methanone benzophenil-hydrochloride) – RALOXIFENUL.

Raloxifene Hydrochloride (EVISTA). Raloxifenul este un modelator selectiv al receptorilor de estrogeni, având efecte estrogen-agoniste în unele ţesuturi şi estrogen-antagoniste în alte ţesuturi. Astfel, Raloxifenul induce efecte estrogen-antagoniste asupra ţesuturilor sânului, inhibând proliferarea estrogen-dependentă în cancerul de sân. În acelaşi timp, induce efecte estrogen-antagoniste asupra uterului, producând o stimulare endometrială minimă la ovariectomizate. În contrast, Raloxifenul exercită efecte estrogen-agoniste asupra densităţii osoase şi colesterolului. Într-adevăr, s-a demonstrat că Raloxifenul creşte densitatea osoasă la femeile în postmenopauză şi scade fracţiunea LDL a colesterolului, reducând riscul cardiovascular la aceste femei (441).

- **Progesteronul şi progestativele**

Progesteronul şi progestativele grupează o serie de substanţe medicamentoase care au următoarele acţiuni:

- luteomimetice, determinând modificarea secretorie a endometrului, pregătindu-l pentru nidaţie;
- progestagenă, favorizând dezvoltarea placentei şi inhibând motilitatea uterină;
- de stimulare a proliferării ţesutului mamar, acţionând însă numai după pregătirea în prealabil prin estrogeni a acestuia.

Indicaţii terapeutice ale progesteronului şi progestativelor îşi au originea în proprietăţile luteomimetică şi progestagenă a acestora, precum şi în activitatea antiestrogenică, antialdosteronică (natriuretică) şi antiandrogenică:

- insuficienţa de corp galben cu hemoragii uterine funcţionale;
- sindrom premenstrual şi dismenoree;
- în amenoree primară, asociat la tratamentul estrogenic;
- în endometrioză;
- în tratamentul hormonal substitutiv de menopauză asociat estrogenilor, la femei cu uter intact;
- în contracepţie, intrând în compoziţia contraceptivelor estroprogestative;

Scanned with OKEN Scanner

- în cancerul de endometru (progestative) în doze mari, în stadiile depăşite, singure sau asociate la chimioterapie.

Contraindicaţiile sunt date de:

- antecedente sau tromboflebită manifestă;
- insuficienţă hepatică;
- cancerul genito-mamar;
- sângerările vaginale nediagnosticate;
- sarcina (exceptând progestativele gestagene de tipul Allylestrenolului, lipsite de efecte androgene la feţii de sex feminin);
- efectuarea testului biologic de sarcină, fiind comunicate unele malformaţii după utilizarea progesteronului în acest scop (96);
- prudenţă în situaţiile când retenţia hidrosalină poate dăuna.

Reacţii adverse. Cele mai frecvente incidente şi accidente sunt:

- icterele medicamentoase şi creşterea incidenţei litiazei biliare;
- atrofia endometrului cu amenoree consecutivă sau sângerări intermenstruale de tip *spotting* (reduse cantitativ);
- tromboflebite, accidente vasculare arteriale, a căror patogenie nu este cunoscută;
- creşterea în greutate, retenţie hidrosalină, edeme;
- cefalee, insomnie, greaţă, oboseală, acnee, hirsutism;
- reacţii alergice etc.

Scheme de tratament. Progestativele se pot folosi, fie ca tratament de suplimentare, în cazurile cu deficienţă de corp galben, fie în tratamentul hormonal substitutiv. Cele mai frecvente scheme de tratament sunt:

- din ziua a 16-a a ciclului până în ziua a 25-a, timp de 10 zile;
- din ziua a 6-a a ciclului până în ziua a 25-a (20 zile), dacă simptomatologia o impune sau dacă se urmăreşte un scop contraceptiv.

În tratamentul hormonal substitutiv, la estrogeni se asociază un progestativ, cel puţin 10 zile lunar (96).

Progesteronul

Progesteronul natural, cu proprietăţi luteomimetice şi progestative, poate fi administrat pe mai multe căi: parenteral, per os, transcutanat (transdermic), pe cale vaginală.

Administrarea parenterală. Progesteronul natural este utilizat sub formă de preparate injectabile intramuscular, fiole a 2 ml soluţie uleioasă, conţinând progesteron 25 mg. În administrarea intramusculară, realizează niveluri sangvine comparabile cu cele din faza luteală mijlocie. Indicaţiile sunt cele ale progesteronului şi progestativelor în general, dar tinde să dispară din farmacopee.

Administrarea pe cale orală. În scopul evitării degradării masive în ficat, se foloseşte forma microcristalină (micronizată), UTROGESTAN (Besins-International), capsule a 100 mg şi 200 mg, indicaţiile fiind multiple: hemoragii şi infertilitate, funcţionale prin deficienţă de corp galben, sindrom premenstrual sau dismenoree, mastodinie în tratamentul hormonal substitutiv de menopauză, în asociere cu E_2 percutanat (Oestrogel). Posologia şi ritmul de administrare variază, de la caz la caz,

Scanned with OKEN Scanner

între 100 mg/zi – 300 mg/zi. Administrat pe cale orală, induce şi un discret efect tranchilizant, ceea ce reprezintă un beneficiu suplimentar dacă se administrează seara, la culcare.

Administrarea pe cale vaginală. Utrogestanul se poate administra şi pe cale vaginală, pentru tratament pe termen scurt, cu următoarele indicaţii: suplimentarea fazei luteale în cursul ciclurilor spontane sau induse în caz de infertilitate prin insuficienţa luteală (cicluri disovulatorii), suplimentarea fazei luteale în cursul ciclurilor stimulate, pentru FIV, ameninţarea de avort precoce sau prevenirea avorturilor cu repetiţie secundară unei insuficienţe luteale, doza fiind de 600 mg/zi. De reţinut şi AREFAM, capsule moi de 100 şi 200 mg (Medico Uno), cu aceleaşi indicaţii şi doze ca Utrogestanul.

Un alt preparat hormonal, SYNERGON se poate administra de asemenea pe cale vaginală, conţinând, pe lângă progesteron şi estronă. Este indicat în deficienţele funcţionale ale corpului galben şi în avortul cu repetiţie (96).

Administrarea pe cale transcutanată (transdermică). Preparatele cu administrare transcutanată sunt utilizate pentru corectarea modificărilor ţesutului mamar induse de deficitul local în progesteron. Dintre acestea, PROGESTOGELUL (Besins-International) este indicat în patologia mamară benignă: mastodinii, mastopatii şi prevenirea recidivelor după puncţia chistelor sau intervenţii chirurgicale. Progestogelul se prezintă sub formă de gel în tuburi de 80 g, conţinând 1 g progesteron pentru 100 g; aplicându-se local, pe ambii sâni, continuu, în fiecare zi, chiar şi în timpul menstruaţiei. Efectele sunt foarte bune, ameliorând simptomatologia clinică şi normalizând imaginile termografice.

Un alt preparat, PROGESTOSOLUL, cu aplicaţie cutanată locală, este indicat în acnee seboreică, iar preparatul românesc MASTOPROFEN, care conţine atât progesteron (1,5 g), cât şi fenilbutazonă (5 g/100 g) este recomandat în tratamentul mastodiniilor, pentru efectul decongestiv şi antiinflamator.

Progestativele

Spre deosebire de progesteronul natural, derivaţii progesteronici sintetici se pot administra per os, având o activitate cu durată mai lungă. În prezent, există următoarele categorii de progestative:

- derivaţii progesteronici, pregnanii sau compuşii C-21, incluzând şi derivaţii 17-OH progesteronului;
- derivaţii 19-norprogesteronului sau norpregnanii;
- derivaţii 19-nortestosteronului sau norsteroizii.

1. *Derivaţii progesteronului (pregnanii)* sunt substanţe care derivă din progesteron sau din 17 alfa-hidroxiprogesteron, prin modificări efectuate în formula progesteronului. Aceste modificări imprimă alte proprietăţi progestativelor, după cum urmează:

- adăugarea unui hidroxil la C-17 în poziţia α diminuă foarte mult proprietăţile progestative ale compuşilor nou obţinuţi;
- adăugarea unui grup alchil diminuă proprietăţile progestative ale compuşilor nou obţinuţi, dar acestea vor avea o acţiune mai de lungă durată. Aşa este 17 alfa-hidroxiprogesteron-caproatul, comercializat sub diferite denumiri: proluton-depót, progesteron retard, delalutin. Hidroxiprogesteron caproatul, în

Scanned with OKEN Scanner

combinaţie cu estradiol pivalat, este comercializat sub denumirea de GRAVIBINON, indicat în ameninţarea de avort şi hipertonia uterină în doză de 250 mg pe săptămână;

- metilarea în C_6 a 17 alfa-hidroxiprogesteron acetatului determină o creştere a activităţii progestaţionale, obţinându-se compusul MEDROXIPROGESTERON-ACETAT. Acesta este comercializat sub denumiri diverse, MEDROXIPROGESTERON, PROVERA, FARLUTAL, CICLOTAL etc. Dintre acestea, Medroxiprogesteronul (România) se prezintă sub formă de comprimate conţinând medroxiprogesteron acetat 10 mg şi de obicei se administrează între a 16-a şi a 25-a zi a ciclului menstrual. Indicaţiile sunt cele ale progestativelor în general, având şi acţiuni antiandrogenice şi antigonadotrope;
- o dublă legătură între carbonii C_6 şi C_7 creşte foarte mult activitatea progestaţională, obţinându-se compusul MEGESTROL-ACETAT, comercializat sub denumirile de MEGESTAT sau NIAGESTIN, folosite în cancerul de sân şi de endometru;
- trecerea grupului metil de la carbonul C_{19} din poziţia β în poziţia α diminuă efectele progestative, obţinându-se un compus izomer, dydrogesteronul (DUPHASTON), foarte asemănător cu progesteronul, folosit în tratamentul avortului habitual, în doză de 10 mg x 2 ori/zi (96).

Efectul antiabortiv al DUPHASTONULUI (Solvay Pharma) este exercitat prin modelarea răspunsului imun matern, inducând producerea unei proteine de către limfocite, Progesterone Induced Blocking Factor (PIBF). Acesta, la rândul său, induce sinteza citokinelor non-inflamatorii şi scade sinteza citokinelor proinflamatorii. Efectele imunologice ale progesteronului sunt mediate, deci, prin citokine. Duphastonul este indicat, de asemenea, în THS, infertilitate, hemoragii uterine disfuncţionale sau în endometrioză.

2. *Derivaţii 19-norprogesteronului (norpregnanii).* Norpregnanii se obţin din progesteron, care-şi pierde radicalul metil de la poziţia C_{19}. Această modificare în structura chimică le imprimă o serie de proprietăţi de acţiune: acţiune luteomimetică şi antiestrogenică, inducând atrofia endometrială şi posibilitatea blocării *peak*-ului preovulator de gonadotropine.

Dintre preparatele comerciale din acest grup, menţionăm SURGESTOLUL (promegestona), LUTIONEX (Demegestona) şi LUTENYLUL (acetat de nomogestrol). Dintre acestea, LUTENYLUL (Théramax) se prezintă sub formă de comprimate conţinând 5 mg nomogestrol acetat. Afinitatea Lutenylului pentru receptorii progesteronici este de 2,5 ori superioară celei a hormonului natural. Este lipsit de activitate androgenică, anabolizantă, estrogenică, fiind indicat în deficienţele de corp galben, dismenoree, sindrom premenstrual, mastodinii şi mai ales în hiperplazia endometrială. Ca mod de utilizare şi posologie, se recomandă un comprimat pe zi timp de 10 zile, între a 16-a şi a 25-a zi a ciclului menstrual, dar posologia şi durata tratamentului pot fi modificate în funcţie de diagnostic şi de răspunsul pacientei la tratamentul cu Lutenyl. De reţinut şi produsul LIVIAL (Schering – Plough) care conţine tibolone 2,5 mg, indicat în special în menopauza indusă chirurgical, 1 cp/zi, per os.

3. *Derivaţii 19-nortestosteronului (norsteroizii).* Norsteroizii se obţin din testosteron, care-şi pierde radicalul metil din poziţia 19, modificare ce imprimă noilor compuşi obţinuţi o serie de proprietăţi androgenice reziduale: hirsutism, acnee şi chiar virilizare în doze mai ridicate, atrofia endometrului, inhibarea secreţiei gonadotrope endogene,

Scanned with OKEN Scanner

de unde utilizarea în contracepţie, precum şi unele efecte metabolice nedorite (perturbarea metabolismului lipidic, tromboze arteriale, creşterea TA etc.).

Derivaţii de 19-nortestosteron se împart în trei mari categorii:

• Noretisteronul (Noretindronul) şi derivaţii acestuia: noretisteron acetat, etinodiol diacetat şi linestrenolul. Dintre aceştia, LINESTRENOLUL este indicat în endometrioză, insuficienţă luteală cu tulburări funcţionale ale ciclului menstrual, dismenoree sau ca anticoncepţional. Dintre preparatele comerciale, menţionăm produsul românesc, LINESTRENOL, ORGAMETRIL (Schering – Plough), tablete, toate conţinând 5 mg şi EXLUTONUL (Schering – Plough), comprimate a 0,5 mg, utilizat în contracepţia hormonală sub formă de preparat micronizat cu administrare continuă;

• NORGESTRELUL, a doua categorie, cu puternică acţiune androgenică şi cu efect inhibitor asupra secreţiei de gonadotropine. Forma sa racemică (levonorgestrel) este folosită în contracepţia de urgenţă, produsul POSTINOR (Gedeon – Richter) din care se administrează 2 pilule a 0,75 mg şi ESCAPELLE doar o singură pilulă conţinând 1,5 mg.

• Derivaţii LEVONORGESTRELULUI, a treia categorie. Au efecte antigonadotrope şi progestative importante, ceea ce a făcut posibilă diminuarea dozei utilizate în scop contraceptiv. Diminuarea dozei a avut drept rezultat reducerea efectelor secundar, mai ales a efectelor metabolice (96). Derivaţii levonorgestrelului, denumiţi şi gonani, sunt: norgestimat, gestaden şi desogestrel. Toţi aceşti derivaţi sunt progestative de generaţia a treia şi intră în compoziţia unor contraceptive hormonale: CILEST (Johnson and Johnson), care conţine norgestimat, FEMODEN (Bayer – Schering Pharma), care conţine gestoden şi MARVELON (Schering – Plough) care conţine desogestrel.

Desogestrel conţine şi LAURINA[R] (Schering – Plough), intrat recent în arsenalul terapeutic, cu efecte favorabile asupra seboreei.

De subliniat că unele observaţii făcute în Marea Britanie, începând cu anul 1994, au atras atenţia asupra creşterii incidenţei bolii tromboembolice în urma folosirii contraceptivelor care conţin progestative de generaţia a treia. Studii făcute ulterior au arătat însă că în aceste cazuri nu s-a făcut, probabil, o selecţie a cazurilor şi nu s-au respectat contraindicaţiile administrării contraceptivelor. Un alt contraceptiv oral modern este JEANINE (Schering – Plough), care conţine 30 μg de etinilestradiol şi 2 mg dienogest, un progestativ puternic, 19 norprogesteron. Este un contraceptiv sigur (indicele Pearl fiind 0,24 în cazul utilizării acestuia) care are în plus şi acţiune antiandrogenică, cu efect benefic asupra tenului şi părului.

Noii progestogeni, noile progestive

Progestogenii, progestagenii sau progestinele includ progesteronul natural, secretat de ovar şi placentă, precum şi steroizii sau progestogenele care imită acţiunile progesteronului endogen. Noii progestogeni sunt prin definiţie şi sunt considerate „noi", deoarece unele au intrat în practica medicală recent, iar altele sunt în curs de dezvoltare. În ultimul deceniu au fost sintetizate mai multe progestine noi, pentru a fi utilizate atât în scop contraceptiv cât şi în tratamente hormonale substitutive: drospirenonă, dienogest, trimegeston, nestoron şi nomegestrol acetat.

Noii progestogeni sunt destinaţi să se lege specific de receptorii progesteronului şi nu de alţi receptori steroidieni, pentru a evita efectele secundare androgenice, estrogenice sau glicosteroide (284).

Scanned with OKEN Scanner

Drospirenona (DRSP), derivat din spirolactonă, este în esenţă un progestogen antimineralocorticoid, având şi acţiune androgenică. De notat că afinitatea drospirenonei pentru receptorii mineralocorticoizi este de aproape cinci ori mai mare decât cea a aldosteronului. Drospirenona are structura chimică de bază cu 19 atomi de carbon, conţinând două grupuri metilen: unul este ataşat la C-6 şi C-7, celălalt la C-15 şi C-16, iar un grup carbolactonă este ataşat de C-17.

Drospirenona are proprietăţi farmacodinamice similare progesteronului, fiind utilizată cu etinilestradiolul în preparatul Yasmin (EE 30 μg + DRSP 3 mg), în Yasminelle (EE 20 μg + DRSP 3 mg) şi în preparatul Angeliq în combinaţie cu estradiolul oral (E_2 1 mg + 2 mg DRSP) pentru tratamentul de substituţie hormonală.

Dienogest (DNG) – înrudit structural cu familia noretindrolului, DNG diferă de acesta prin faptul că are un grup cianometil în locul unui etinil la C-17 şi prin adaosul unei duble legături între C-9 şi C-10. DNG are aproape 40% din potenţa ciprotironacetatului (CPA), fiind cel mai puternic antiandrogen progestinic. Când DNG este combinat cu etinilestradiolul (EE 30 μg + DNG 2 mg) rezultă un COC foarte eficient, *Valette*, cu indicele Pearl-0,2.

Următoarele progestine noi, *Trimegeston, Nestoron şi Nomegestrel acetat*, sunt derivaţi 19-norprogesteronici ai progesteronului (19-Norpregnani). 19-Norprogesteronii sunt derivaţi din structura pregnonului, dar au un carbon mai puţin, deoarece nu conţin un radical metil la C-19. Grupul derivaţilor 19-progesteronici ai progesteronului (19-norpregnanii) include un compus acetilat, nomegestrolul acetat, ca şi 4 molecule neacetilate: Demegeston, promegeston, trimgeston (un produs promegestonic) şi nestoronul. Aceşti compuşi au fost sintetizaţi la începutul anilor '80, dar doi dintre aceştia fiind încă în fază de dezvoltare, îşi justifică denumirea de progestogeni, de progestine „noi" (284).

Trimegeston (TMG). *In vivo, TMG* are o activitate progesteronică puternică. Profilul general al trimegestonului este calitativ similar celui al progesteronului, fiind antagonist al efectului E_2 asupra uterului, dar nu şi asupra efectului benefic de cruţare osoasă a E_2. Deşi TMG este una din cele mai puternice progestine a noii generaţii, în prezent nu este folosită în calitate de contraceptiv, studii preliminare în sistemul transdemic indicând fezabilitatea acestui mod de administrare.

Nestoron (NES) este una dintre cele mai puternice progestine. Nestoronul nu este activ oral, dar este activ în ţesuturile-ţintă la administrarea continuă prin implante cu eliberare prelungită, inele vaginale sau sisteme transdermice.

Alături de Trimegeston, Nestoron sunt progestinele cele mai adecvate pentru hormonoterapia transdemică, fiind foarte active în doze reduse.

Nomogestrolul (NOMAC) are un efect antiandrogenic parţial, care este de 20 de ori mai slab decât al ciproteron acetatului. Doze reduse de nomogestrol acetat s-au utilizat şi în implantele contraceptive, dovedindu-şi eficacitatea în prevenirea sarcinii (284).

- **Androgenii**

Androgenii îşi exercită acţiunea prin intermediul receptorilor celulari specifici, un aspect particular al metabolismului fiind convertirea acestora în estradiol şi în special în estronă, în ţesuturile periferice.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţiile tratamentului cu androgeni la femei sunt în general restrânse: cancere mamare cu metastaze generalizate sau stări caşectice, pentru efectul lor anabolizant, aşa cum sunt DECANOFORTUL sau DECA-DURABOLINUL (Schering – Plough) sau în anemiile plastice, ca Triolandrenul (Novartis).

Compuşii 17 alfa-alchilaţi ai androgenilor, ca DANAZOLUL, având o acţiune biologică scăzută, pot fi utilizaţi în tratamentul endometriozei.

S-a propus, de asemenea, folosirea androgenilor şi la femeile în menopauză, pentru efectul favorabil asupra osteoporozei; dintre preparatele comerciale utilizate în acest scop menţionăm: ESTRANDRON PROLONGATUM (Schering – Plough), KLIMAN (Wiedenman AG), PRIMODIAN DEPÓT (Bayer – Schering Pharma), toate fiind preparate asociate (androgeni + estradiol).

În sfârşit, androgenii pot fi folosiţi şi pentru tratamentul disfuncţiilor sexuale, cum sunt produsele ESTRANDRON PROLONGATUM (Schering – Plough), indicat în frigiditate, şi PROVIRONUL (mesteronol 25 mg/cp – Bayer – Schering Pharma), indicat în tulburări de dinamică sexuală la bărbaţi (96).

- **Alţi hormoni sau preparate hormonale cu utilizare în terapeutica ginecologică**

Analogii GnRH. Structura chimică a analogilor GnRH derivă din cea a GnRH, acţionând asupra celulelor gonadotrope hipofizare, pe care le blochează din punct de vedere funcţional.

Agoniştii de GnRH. Descoperiţi în anul 1971, acţiunea lor se bazează pe castrarea chimică, biologică pe care o realizează. Prin administrarea continuă a GnRH, secreţia gonadotropă hipofizară este iniţial activată (efectul „flare-up"), apoi suprimată. Este vorba de fenomenul de desensibilizare, prin care se obţine o punere în repaus a ovarului, efectul fiind bifazic (96).

Agoniştii de GnRH au, în prezent, din ce în ce mai multe indicaţii în terapeutic medicală:

- endometrioză, cu rezulatte mai bune decât după tratamentul cu Danazol, fiind eliminate efectele secundare ale acestuia pe metabolismul lipidic;
- în fibromatoza uterină, pornind de la observaţia involuării acestora în menopauză. Agoniştii de GnRH permit controlul sângerărilor şi reduc dimensiunile fibroamelor, de unde recomandarea administrării acestora preoperator, dar nu mai mult de 6 luni;
- pubertatea precoce, în care frânează dezvoltarea precoce a caracterelor sexuale secundare;
- în stimularea ovariană şi în FIV, în care, de obicei, se recurge la protocolul „flare", administrarea începând din a doua zi a ciclului şi nu în faza luteală. Asocierea analogilor de GnRH la HMG este soluţia pentru pacientele cu peak prematur de LH şi care nu răspund printr-o foliculogeneză adecvată la asocierea CC/HMG.

Produsele comerciale sunt numeroase: DECAPEPTYL, ZOLADEX (Zeneca), Leuprolid, Goserelina, Buselerina, Suprefact, DIPHERELINE 3,75 mg (Beaufour Ibsen).

Doza este în funcţie de efectul de stimulare iniţial, cât şi de cel de inhibiţie, iar căile de administrare sunt:

- administrara intranazală, care necesită doze de 20 de ori mai mari decât cea parenterală, motiv pentru care administrarea trebuie repetată de 2-3 ori pe zi;

Scanned with OKEN Scanner

- pe cale parenterală, prin injecţii subcutanate sau administrarea GnRH pulsatil, folosind o minipompă i.v. (împreună cu heparină 1000 u.i./ml.), în sterilitatea anovulatorie.

Formele retard se administrează la 20-30 de zile, ceea ce asigură o supresie satisfăcătoare a hipofizei. Administrarea se poate face din prima zi a ciclului menstrual, fie în timpul fazei luteale.

Tulburările antrenate de GnRH prin carenţa estrogenică (bufeuri, osteoporoză, atrofia genitală, ca şi preţul încă ridicat al acestor droguri, limitează folosirea pentru tratament prelungit (422).

Castrarea obţinută prin administrarae de analogii de GnRH este reversibilă, reapariţia ciclurilor după oprirea tratamentului făcându-se între 23-60 zile (96).

Antagoniştii GnRH inhibă acţiunea GnRH la nivelul receptorilor hipofizari, fără a mai exista faza iniţială de stimulare, suprimând secreţia de gonadotrofine endogene (LH, FSH) şi prevenind astfel ovulaţia prematură prin stimulare ovariană controlată. Dintre produsele comerciale folosite menţionăm ORGALUTRON (Schering – Plough) şi CETROTIDE (Serono).

Stimulatorii de ovulaţie

Citratul de clomifen (Clomid), CC. Derivat de stilbestrol, cu proprietăţi antiestrogenice, acţionează la nivel hipotalamo-hipofizar, cu consecinţă stimulatorie asupra secreţiei de gonadotrofine, restabilind astfel, creşterea foliculară normală şi implicit ovulaţia.

Indicat în sterilitatea prin anovulaţie sau disovulaţie, se administrează per os, 1 comprimat a 50 mg., 5 zile, între zilele 5-9 ale ciclului menstrual. Altă schemă de tratament este administrarea între zilele 2-6 ale ciclului. Dacă nu survine sarcina, tratamentul se continuă cel mult 3 cicluri. Dacă nu survine ovulaţia, se creşte doza la 2 comprimate/zi, administrându-se în aceleaşi condiţii. În timpul tratamentului, contractele sexuale trebuie să coincidă cu perioada de fecunditate. Tratamentul va fi monitorizat clinic, biologic (dozarea estradiolului) şi ecografic, având în vedere posibilitatea, destul de rară, a instalării sindromului de hiperstimulare şi a sarcinii multiple. Preparatele comerciale sunt: Clostilbegyt (Egys-Ungaria), Klomifen (Belupa), Seromene (Serono) etc.

a. Gonadotrofinele cu efecte tip FSH. Se extrag din urina de femeie la menopauză, preparatele comerciale mai cunoscute fiind: metrodine 75 u.i. şi 150 u.i., conţinând FSH purificat, sau Fertiline;

- Humergon 75 u.i. FSH, un amestec de FSH şi LH;
- Pergonal, 75 şi 150 u.i., FSH, inductor.

În scopul stimulării maturării foliculare, se administrează câte 2 zile de Humegon, timp de 10 zile, în prima parte a ciclului menstrual.

Administrarea de Humegon poate fi urmată sau nu, de injectarea a 5000 u.i. Pregnyl (HGC) timp de 2 până la 5 zile (96).

Monitorizarea clinică, biologică (dozarea estradiolului plasmatic) şi ecografică este obligatorie, având în vederea posibilitatea apariţiei sindromului de hiperstimulare ovariană şi a sarcinii multiple.

Scanned with OKEN Scanner

În prezent, preparatele noi, purificate de FSH, tind să înlocuiască preparatele de HMG. Prepararea gonadotrofinelor prin tehnologia ADN recombinat, a însemnat un real progres, Puregonul (Schering – Plough), FSH recombinat prezentând o serie de avantaje: puritatea ridicată, activitatea specifică ridicată, secvenţa amino-acid identică comparativ cu FSH-ul natural, lipsa contaminării cu proteine urinare de origine necunoscută şi lipsa activităţii LH. Fiind lipsit de activitatea LH, Puregonul se recomandă la femeile cu SOP, la care nivelele de LH şi androgeni sunt ridicate. Puregonul se prezintă sub formă de fiole de 50, 100 şi 150 u.i. FSH şi se administrează în primele 7-14 zile ale ciclului menstrual, pornind de la o doză de 50 u.i.

În ultimul timp, gama de prezentare a fiolelor de PUREGON s-a diversificat, s-a lărgit, în practica medicală intrând şi fiole de 200 UI FSH/ 0,5 ml, 225 UI FSH/ 0,5 ml, 250 UI FSH/ 0,5 ml, 300 UI FSH/ 0,36 ml, 600 UI FSH/ 0,72 ml sau 900 UI FSH/ 1,08 ml.

b. Gonadotrofinele cu efecte tip LH. Gonadotrofina corială (HCG), cu efecte asemănătoare cu cele induse de către LH este comercializată sub diferite denumiri> Pregnyl (fiole a 500, 1500 u.i.) Primogonyl (fiole a 500, 1000 u.i) sau Profasi (fiole a 500-1000 u.i.).

În sterilitatae anovulatorie, se administrează după gonadotrofinele cu efecte de tip FSH.

Recent, a intrat în uz un nou preparat, MENOPUR, liofilizat şi solvent pentru soluţii injectabile: un flacon cu liofilizat pentru soluţie injectabilă conţinând menotropin HP 75 UI FSH + 75 UI LH. Menopur este indicat în tratamentul infertilităţii, când se urmăreşte hiperstimularea ovariană controlată pentru inducerea creşterii foliculare multiple în tehnicile de reproducere asistată. Menopur se administrează s.c. sau i.m., singur sau în asociere cu un agonist sau antagonist de GnRH, doza ajustându-se individual, în funcţie de răspunsul ovarian.

Terapia cu Menopur se începe la 2 săptămâni după iniţierea terapiei cu agonişti GnRH. Doza iniţială este de 150-225 ui/zi, cel puţin primele 5 zile de tratament. Dozele următoare se ajustează în funcţie de răspunsul individual (monitorizarea clinică, biologică şi ecografică fiind obligatorie). Dozele nu trebuie să depăşească 450 ui zilnic, iar tratamentul nu trebuie să dureze mai mult de 12 zile. În protocoalele fără agonişti GnRH, terapia cu Menopur se începe în ziua 2-3 a ciclului menstrual, dozele şi regimul fiind ca şi în protocoalele cu agonişti GnRH. Când s-a obţinut un număr suficient de foliculi se face o unică injecţie de până la 10 000 ui HCG care inducea maturarea foliculilor în vederea extragerii ovocitelor.

Pacientele vor fi monitorizate cel puţin 2 săptămâni de la injectarea HCG, iar dacă răspunsul este excesiv, se opreşte administrarea de HCG. De notat că în cazul tratamentului cu MENOPUR, concentraţia serică de estradiol este mai mare în cazul tratamentului cu Menopur decât în cazul administrării de preparate care conţin FSH recombinat. Acest lucru trebuie luat în consideraţie când se monitorizează răspunsul pacientelor pe baza concentraţiei estradiolului. De notat că Menopur are atât bioactivitate FSH cât şi LH. În acest mod expunerea continuă la activitatea LH/ HCG nu poate fi decât benefică pentru IVF, bioactivitate FSH şi LH fiind susţinută de conţinutul în HCG (predominant) şi în LH.

Un alt un preparat înalt purificat de FSH urinar, extras din urina femeilor în postmenopauză, este BRAVELLE 75 UI (Ferring), intrat de curând în arsenalul terapeutic al sterilităţii feminine de origine ovariană. Fiecare flacon cu pulbere conţine

Scanned with OKEN Scanner

FSH înalt purificat, urofolitropina 82,5 UI. Atunci când se reconstituie cu solventul furnizat, fiecare asigură 75 UI de FSH. Bravelle este indicat în următoarele situaţii clinice: anovulaţie, incluzând SOPC, la femeile care nu au răspuns la tratamentul cu clomifen, citrat şi hiperstimulare ovariană controlată, pentru a induce dezvoltarea de foliculi multipli pentru tehnica de reproducere asistată (fertilizarea *in vitro*), transfer de gameţi la nivelul trompei uterine şi injecţia intracitoplasmatică de spermă (ICSI):

Preparatul se administrează prin injectare s.c., doza trebuind stabilită individual şi ajustată în funcţie de răspunsul ovarian. În acest scop, monitorizarea clinică, biologică (dozarea estradiolului plasmatic) şi ecografică este obligatorie. Bravelle se administrează fie singur, fie în asociere cu un agonist sau antagonist GnRH, pentru acesta din urmă neexistând suficientă experienţă în studiile clinice efectuate La femeile cu anovulaţie cronică, tratamentul cu Brevelle se administrează în primele 7 zile ale ciclului menstrual, doza iniţială fiind de 75 UI zilnic, care trebuie menţinută cel puţin 7 zile. Creşterea recomandată a dozei este de 37,5 UI per ajustare şi nu trebuie să depăşească 75 UI. Ajustările dozei nu trebuie efectuate mai frecvent decât o dată la fiecare 7 zile. Dacă o pacientă nu răspunde adecvat după 4 săptămâni de tratament, acest ciclu de tratament trebuie întrerupt. Când se obţine un răspuns optim, trebuie administrată o singură injecţie cu 5 000 până la 10 000 UI HCG, la o zi după ultima administrare de Bravelle. Când s-a folosit un protocol de inhibare a receptorilor hipofizari cu agonişti de GnRH, tratamentul cu Bravelle trebuie iniţiat la aproximativ 2 săptămâni de la începerea tratamentului cu aceşti agonişti. Doza iniţială recomandată este de 150-225 UI Bravelle zilnic cel puţin 5 zile de tratament. Dozele următoare vor fi ajustate în funcţie de monitorizare şi răspunsul individual al pacientei, iar durata tratamentului nu trebuie să depăşească cel mult 12 zile. Atunci când se obţine un răspuns optim, trebuie administrată o singură injecţie de până la 10 000 UI HCG pentru a induce maturarea foliculară finală.

Respectarea dozelor de administrare recomandate, a regimului de administrare şi monitorizarea atentă a tratamentului, constituie o chezăşie a reducerii la minimum a incidenţei hiperstimulării ovariene şi a sarcinii multiple.

Compoziţia izoformă a FSH-ului înalt purificat din Bravelle prezintă mai multe izoforme de bază comparativ cu alte preparate cu urofolitropină şi este similară cu cea observată la preparatele FSH recombinat. Răspunsurile farmacodinamice asociate cu tratamentul cu Bravelle sunt similare cu cele observate după administrarea de FSH recombinat.

Bravelle nu trebuie administrat în acelaşi timp cu alte medicamente, cu excepţia menotropinei (HMG), MENOPUR (Ferring). Într-adevăr, studiile clinice au demonstrat că BRAVELLE şi MENOPUR pot fi reconstituite şi combinate în aceeaşi seringă, în proporţii diferite, fără modificarea bioactivităţii FSH sau LH.

- **Antihormonii**

1. **Antiestrogenii.** Pe lângă citratul de clomifen, folosit ca inductor al ovulaţiei, un alt antiestrogen folosit în practica medicală este Tamoxifenul, ambele produse fiind derivate ale stilbestrolului. Tamoxifenul inhibă efectele estrogenilor androgeni, prin acţiune competitivă la nivelul receptorilor. Pentru activitatea sa antiestrogenică, este utilizat ca mijloc de tratament adjuvant în cancerul mama 20-40 mg/zi, tratamentul

Scanned with OKEN Scanner

fiind de lungă durată. I se reproşează însă creşterea incidenţei cancerului de endometru, tamoxifenul neavând efecte antiestrogenice la nivelul acestuia.

Un alt antiestrogen folosit în cancerul mamar, Orimetene, comprimate de 250 mg/zi, se administrează în doză de 500-1000 mg/zi, în 3-4 prize.

Inhibă sinteza sterolică, prin blocarae aromatizării, fiind indicat şi în tratamentul bolii Cushing, a adenomului şi carcinoamelor suprarenaliene (96).

2. Antiprogesteronii. MIFEPRISTONUL (Myfegyne), cunoscut şi sub denumirea de RU 486, este un steroid antagonist al progesteronului şi glococorticoizilor, blocând efectul celular al progesteronului.

Mifepristonul prezintă o foarte mare afinitate pentru receptorii de progesteron, fără a antrena niciunul din efectele acestui hormon.

Primele date despre Mifepriston au apărut în anul 1981, când Herman, administrând 200 mg RU 486 timp de 4 zile la sarcini între 6-8 săptămâni, a obţinut 82% succese. Utilizarea lui a declanşat numeroase controverse pe plan etic, moral şi religios, dar apariţia Mifepristonului a constituit un progres terapeutic considerabil. Indicaţia majoră a Mifepristonului este inducerea avortului pentru sarcinile între 6-8 săptămâni, doza fiind de 50-400 mg/zi, timp de 4 zile, per os. Pentru sarcinile mai mari, administrarea a 600 mg Mifepriston cu 48-72 ore înainte de prima priză de prostaglandine scade doza de prostaglandine necesare declanşării contracţiilor uterine expulzive.

3. Antiandrogenii. Dintre androgenii utilizaţi în terapeutica ginecologică trebuie reţinuţi Spironolactona şi Acetatul de ciproteron.

Spironolactona inhibă enzileme citocromului P_{450}, blocând sinteza testosteronului ca şi 5-alfa-reductaza şi legarea DHT de receptorii specifici.

Acetatul de ciproteron are atât efecte antigonadotropine, cât şi antiandrongene.

Efectele antiandrogenice se exercită prin blocarea legării complexului receptor-hormon de ADN şi prin împiedicarea competitivă a fixării dihidrotestosteronului de receptori.

Preparatele comerciale care conţin Ciproteron acetat sunt Androcur şi $Diane_{35}$ (Bayer Schering Pharm), care conţine şi etinilestradiol.

ANDROCUR, comprimate a 50 mg ciproteron acetat, este indicat în formele severe de hirsutism de origine netumorală, iar contraindicaţiile sunt cele ale progestativelor în general. Se administrează în asociere cu etinilestradiolul, ca tratament discontinuu, ciclic, între zilele 5-14 ale ciclului menstrual se administrează 50-100 mg/zi Androcur, iar între zilele 5-25, etinilestradiol 50 mg/zi pauză o săptămână, după care se reia administrarea.

$DIANE_{35}$ (Bayer Schering Pharm) conţine Ciproteron acetat 2 mg + Etinilestradiol 0,035 mg/comprimat. Având o acţiunea antiadrogenică, este indicat în tratamentul aceneei însoţită de seboree şi în formele uşoare de hirsutism. Într-adevăr, în timpul administrării de $DIANE_{35}$, este redusă activitatea în exces a glandelor sebacee, activitate care joacă un rol important în apariţia acneei şi seboreei. Acesta face ca în general, după un tratament de 3-4 luni, focarele de acnee să se vindece. La femeile cu forme uşoare de hirsutism, efectul favorabil apare după o administrare de mai multe luni, minimum 6 luni. Contraindicaţiile şi reacţiile adverse sunt aceleaşi ca şi pentru estro-progestative. Modul de administrare este de asemenea, similar cu al

Scanned with OKEN Scanner

contraceptivelor orale (având şi efect contraceptiv): un comprimat/zi, din prima zi a ciclului, timp de 21 zile, cu pauză de 7 zile între ciclurile următoare.

Alt preparat este MELEVA 35 (Medico Uno) care conţine de asemenea ciproteron acetat 2 mg + etinilestradiol 0,035 mg.

4. Antigonadotropii. Reprezentantul tipic al grupului substanţelor antigonadrope este DANAZOLUL (DANATROL, DANOL), comercializat sub formă de capsule a 100 mg sau 200 mg.

Este un derivat de etinil-testosteron-izoyazol de etisteron cu acţiunea puteric antigonadotropă. Danazolul este o substanţă antigonadotropă şi anabolizantă moderată, ceea ce îi conferă o serie de efecte secundare nedorite. Danazolul inhibă sinteza şi eliberearea gonadotrofinelor hipofizare (FSH şi LH), ceea ce antrenează o inhibare a activităţii ovariene cu suprimarea ovulaţiei şi atrofierea endometrului. Amenoreea obţinută şi efectul atrofic al danazolului sunt utilizate în tratamentul endometriozei, principala indicaţie a acestuia. Alte indicaţii ale danazolului sunt hemoragiile funcţionale, sindromul premenstrual sau pubertatea precoce. Posologia variază de la o pacientă la alta, trebuind să fie ajustată individual, pentru a obţine doza minimă eficace. În general doza variază între 20-800 mg/zi, repartizată în 2-4 prize, tratamentul începând cu prima sau a doua zi a ciclului menstrual. Pentru endometrioză, doza este 600 mg/zi, tratamentul fiind cel puţin 6 luni. O atenţie deosebită trebuie acordată însă efectelor secundare ale acestuia, în special efectelor androgenice (de virilizare) şi metabolice (anabolizante). Denumiri comerciale: Danalem (Lemery S. A.), Danatrol, Danol (Sanofi).

5. Inhibitorii secreţiei de prolactină sunt:

a. Bromcriptina este un antagonist dopaminergic care inhibă secreţia de prolactină la nivel hipotalamo-hipofizară, fără să modifice nivelurile altor hormoni hipofizari, deşi la pacienţii cu acromegalie, reduce şi nivelul crescut al hormonului de creştere (GH).

Toate aceste efecte se datorează stimulării receptorilor dopaminergici. După naştere prolactina este necesară pentru iniţierea şi întreţinerea lactaţiei (lactogeneza şi galatopoeza), dar creşterea anormală a secreţiei de prolactină determină o secreţie lactată patologică (galactoreea) precum şi/sau ale ovulaţiei şi ciclului menstrual. Ca inhibitor specific al prolactinei, bromcriptina poate fi utilizată pentru a preveni sau suprima lactaţia fiziologică, precum şi pentru tratamentul stărilor patologice induse de prolactină (hiperprolactiminemie), cu normalizarea ciclului menstrual şi a ovulaţiei la pacientele cu amenoree şi/sau anovulaţie. Pe lângă hiperprolactinemiile asociate cu tulburări ale ciclurilor menstruale, cu sau fără galactoree, bomcriptina este indicată şi în tratamentul prolactinoamelor şi acromegaliei, reducând nivelul crescut al hormonului de creştere, în sindromul premenstrual şi mastoza chistică. Contraindicaţiile sunt reprezentate de hipertensiunea arterială, antecedente sau manifestări de tulburări psihice majore. Ca efecte secundare, se notează greţuri, vărsături, hipotesniunea ortostatică etc.

Bromcriptina este comercializată sub diverse denumiri: BROMCRIPTIN (România), comprimate a 2,5 mg, BROMCRIPTIN (Richter-Ungaria), comprimate a 2,5 mg, PARLODEL (Novartis) comprimate a 2,5 mg. Ca mod de administrare se începe cu 1,25 mg (1/2 comprimate/zi) administrat seara. Doza zilnică trebuie apoi

Scanned with OKEN Scanner

crescută cu 1,25 mg la intervale de câte o săptămână, până la stabilirea dozei minime eficace. O altă schemă de tratament presupune administrarea unei doze de 1,25 mg (1/2 comprimate/zi) în prima zi, 2,5 mg (1 comprimat) a doua zi şi apoi câte 5 mg (2 cp/zi), durata tratamentului fiind de 6-8 săptămâni.

b. Cabergoline (DOSTINEX – Pharmacia Upjohn), tablete a 0,5 mg, este un derivat dopaminergic al ergotinei. Dopamina se leagă de receptorii D2 de la nivelul celulelor secretoare de prolactină, inhibând astfel eliberarea de prolactină.

Este indicat în prevenirea şi suprimarea lactaţiei precum şi în tratamentul hiperprolactimeniilor, având aceleaşi contraindicaţii şi efecte secundare ca bromcriptina, cu menţiunea că toleranţa este superioară acesteia. Ca posologie, în hiperprolactinemii se recomandă 1 mg/săptămână (1/2 tb. – 1 tb.), administrate de două ori pe săptămână î prevenirea lactaţiei o doză de 1 mg (2 tb. În prima zi după naştere), iar în suprimarea lactaţiei, 1/2 tb. La fiecare 12 ore timp de 2 zile.

Alte preparate din plante

Dintre preparatele din plante, menţionăm Mastodinon (Bionorica), flacoane a 50 ml, indicate în mastozele fibrochistice, tulburări menstruale prin insuficienţă luteală, doza fiind de 30 picături de 2 ori pe zi, Klimadinon (Bionorica) un drajeu de 2 ori pe zi şi Klimaktoplant tb (DHU-Arzneimittel GmbH & Co), 2 comprimate de 2-3 ori pe zi, indicate în tulburările neurovegetative induse de menopauză.

- **Prostaglandinele în terapeutica obstetricală şi ginecologică**

Prostaglandinele nu pot fi considerate veritabili hormoni ci regulatori ai metabolismului celular.

Prostaglandinele (Pg) sunt acizi graşi nesaturaţi, cu 20 atomi de carbon, derivaţi ai acidului prostanoic, fiind implicate în reproducerea umană din momentul ovulaţiei şi până în perioada de postpartum. Pg au o acţiunea stimulativă pe miometrul gravid, sensibilitatea uterului gravid la Pg crescând o dată cu vârsta gestaţiei. Rolul esenţial al Pg şi în special al Pg E2 şi F2 alfa, este contracţia muşchiului uterin, constituind un ocitocic puternic şi natural, care apare ca un factor important în declanşarea travaliului. Într-adevăr, Pg favorizează eliberarea ocitocinei de către retrohipofiză, jucând şi un rol în diminuarea rezistenţei cervixului, Pg E2 relaxând musculatura periferică ce înconjoară colul. În acelaşi timp, Pg sunt mediatori ai procesului inflamator care contribuie la formarea substanţelor uterotonine (endotelina 1, citokine, ca interlukina 1, 6, 8 etc.) al căror mod de acţiune este contracţia puternică a miometrului.

Iată de ce, Pg sunt utilizate din punct de vedere terapeutic pentru declanşarea travaliului sau pentru inducerea avortului, utilizare de mare eficacitate, dar cu unele inconveniente de care trebui ţinut cont: hipertonie uterină sau efecte secundare de ordin general, cardiovasculare sau digestive. Pentru a preveni efectele adverse şi a suprima durerea, se recomandă folosirea petidinei şi atropinei ca premedicaţie. Datorită posibilităţii de hiperstimulare, monitorizarea travaliului este obligatorie. Activitatea uterină trebuie să fie controlată prin tocografie externă şi frecvenţa cordului fetal, prin cardiotocagrafie sau prin EKG cu electrod direct, iar protocoalele de administrare trebuiesc strict respectate.

Scanned with OKEN Scanner

Ca preparate medicamentoase, în prezent se utilizează o serie de produse de sinteză:

- DINOPROSTONE (Pg E2 sintetică): PROSTINE E2 fiole, PROSTINE E2 gel vaginal, CERVIDIL prin presare cu liberare controlată, PREPIDIL, gel steril intracervical;
- SULPROSTONE (derivat sintetic de Pg E2): NALADOR 500 fiole şi DINOPROST (derivat sintetic de Pg F2 alfa): ENZAPROST fiole a 5 mg;
- PROSTINE F2 alfa; GEMEPROST, ALPROSTADIL, MISOPROSTOL (analog sintetic al Pg E1): CYTOTEC, conţinând 200 mcg – 0,2 mg/cp, indicat şi în afecţiunile digestive.

Căile de administrare sunt: *locală* (extraamniotic, intracervical, intravginal, ca CYTOTTECUL) şi pe cale *generală* (perfuzie i.v., i.m., şi per os, sub formă de tablete).

Ca **indicaţii** *inducerea avortului*, se practică doar în caz de malformaţii fetale severe, *inducerea travaliului* doar în cazuri de moarte intrauterină a fătului, ruptură prematură de membrane, inerţie primară a travaliului, iar programarea inducerii travaliului numai dacă sunt îndeplinite condiţiile: sarcină necomplicată (niciodată în sarcinile cu risc crescut), prezentaţie craniană, sarcină la termen, greutate fetală peste 3 000 gr, cervix matur.

Contraindicaţiile sunt reprezentate de astm bronşic, HTA, epilepsie, uter cicatricel, etc.

Ca *modalitatea practică*, pentru inducerea avortului, dacă se recurge la calea extraamniotică, prin cateterul plasat extraamniotic, se injectează lent, 10 minute, doza de 5-10 mg (1-2 fiole Enzaprost). Pentru perfuzie i.v. se adaugă 10-20 mg Enzaprost F în 500 ml glucoză 5% sau ser fiziologic 0,45%.

Perfuzia trebuie începută la o rată de 0,5 ml/min şi se creşte până la maxim 2 ml/min. pentru inducerea travaliului pe cale i.v., se adaugă Enzaprost F la 500 ml ser fiziologic (sau Prostine E2) şi se perfuzează cu o rată de 2-3 mg/min. pe cale vaginală pentru inducerea travaliului, se poate recurge la ovule cu CYTOTEC (25-50 mcg), introduse în fundul de sac vaginal posterior la 3-4 ore interval, dar nu mai mult de 6 ori.

De notat creşterea hipertoninei, hipekineziei uterine cu suferinţă fetală consecutivă abuzului de CYTOTEC pentru declanşarea travaliului.

Cât priveşte indicaţiile în ginecologie, administrarea locală a Pg facilitează dilataţia colului pentru histeroscopie.

Scanned with OKEN Scanner

GHID PENTRU PRESCRIEREA TRATAMENTULUI HORMONAL DE SUBSTITUŢIE

(Principii de prescriere)

Tratamentul hormonal de substituţie (THS) reprezintă o problemă medicală şi socio-economică de mare actualitate, scopul principal fiind îmbunătăţirea calităţii vieţii femeilor, prevenirea şi/sau tratarea afecţiunilor medicale survenite în perioada de peri- şi postmenopauză.

Intervenţia terapeutică prin THS constituie o decizie majoră, bazată pe mai mulţi factori:

- evaluarea riguroasă a raportului beneficiu/riscuri;
- simptomatologia clinică;
- vârsta femeii;
- durata terapiei (pe termen lung sau scurt);
- starea de sănătate, medicaţia asociată.

Toţi aceşti factori vor determina atât alegerea produsului hormonal utilizat, Estrogeni (E), Estrogeni + Progesteron (P), cât şi doza, calea şi modul de administrare.

Ca urmare a studiilor HERS (Heart and Estrgen Progestin Replacement Study) I şi II, efectuate de Group Health Cooperative de la Universitatea Washington din Seattle, şi a studiului WHI (Women's Health Initiative) efectuat de National Lung and Health Institute şi publicat în iulie 2002, în literatura de specialitate au apărut discuţii contradictorii privind efectele THS.

Aceste studii sugerau în cazul THS că riscurile (boli cardio-vasculare, accidente vasculare cerebrale şi cancerul de sân) depăşesc beneficiile.

Lucrări ulterioare au adus argumente care contrazic acest punct de vedere, între altele reproşându-se studiului WHI organizarea defectuoasă a acestuia: vârsta medie înaintată, starea de sănătate precară sau neadaptarea unui tratament individual etc.

Din acest considerent, a apărut şi necesitatea stabilirii unor ghiduri de prescriere a THS, ca ghidurile elaborate deMedicine Adverse Reactions Committee (MARC) sau recomandările făcute de Societatea Nord Americană de Menopauză (NAMS – North American Menopause Society; Panel on Postmenopausal Hormone Therapy, 2003)

Iată şi raţiunea introducerii în cadrul capitolului hormonoterapiei în ginecologie a acestui ghid pentru prescrierea THS.

Conform ghidurilor elaborate deMedicine Adverse Reactions Committee (MARC) sau de Societatea Nord Americană de Menopauză (NAMS), utilizarea THS trebuie restrânsă la câteva indicaţii specifice, respectând o serie de principii:

a. indicaţia primară a THS trebuie să rămână tratamentul simptomatologiei de menopauză (tulburări vasomotorii sau urogenitale), care afectează în mod evident calitatea vieţii;

Scanned with OKEN Scanner

b. THS nu va fi prescrisă pentru prevenţia primară sau secundară a bolii coronariene şi a accidentelor vasculare cerebrale. Prevenirea osteoporozei va fi efectuată, însă, la femeile cu risc crescut pentru aceasta;
c. utilizarea THS (cu E sau E+P) trebuie limitată la doza cea mai mică şi la durata cea mai scurtă, să nu depăşească o perioadă mai mare de 3-4 ani, dat fiind faptul că riscurile utilizării THS pe termen lung pot depăşi beneficiile;
d. în prescrierea THS trebuie ţinut cont şi de faptul că estrogenii necontrabalansaţi cresc riscul tromboembolismului şi al cancerului mamar în mod similar combinaţiei estroprogestative, iar administrarea Progesteronului va fi făcută doar la femeile cu uter intact;
e. atât pacientele care utilizează curent THS, cât şi cele potenţial utilizatoare, vor fi informate asupra riscurilor şi beneficiilor estrogenilor şi progestativelor, raportul beneficiu/risc trebuind individualizat;
f. ca ultimă recomandare este reconsiderarea la 4 ani a indicaţiilor continuării THS, respectarea acestor principii făcând ca beneficiile THS să depăşească riscurile, îmbunătăţind, astfel, calitatea vieţii femeii (185; 283).

Ca regulă generală, THS nu se justifică la două categorii de femei: la cele care nu prezintă simptome de deficienţă estrogenică şi la cele la care nu se constată factori de risc pentru osteoporoză (185; 283).

După D. Pelinescu-Onciul (2009), indicaţiile terapiei hormonale (TH) în menopauză se împart în indicaţii indiscutabile şi indicaţii discutabile.

Indicaţiile indiscutabile sunt menopauza precoce, menopauza postchirurgicală sau postradioterapică la vârste sub cea a menopauzei naturale, cu condiţia să nu existe contraindicaţii oncologice, cancerele estrogeno-dependente.

Indicaţiile discutabile sunt date de prevenţia osteoporozei şi reducerea riscului de fracturi, prevenirea tulburărilor cognitive şi/sau psihologice şi tratarea tulburărilor libidoului.

Cât priveşte contraindicaţiile, există o serie de contraindicaţii absolute, dar şi relative, indiferent de vârsta sau simptomatologia femeii.

În afecţiunile maligne, pe baza considerentelor biologice, TSH se poate prescrie în siguranţă la pacientele cu cancer hepatic, renal, tiroidian, melanoame, leucemie sau limfoame în antecedente.

Cât priveşte cancerul genital, există controverse dacă aceste paciente pot beneficia de TSH. Deoarece cancerele epidermoide de vulvă, vagin şi, în special, cancerul exocervical nu sunt hormonodependente, acestea pot beneficia de TSH. În schimb, în adenocarcinomul endocervical, deoarece mucoasa endocolului are ER şi PR, indicaţia este discutabilă, deşi nu există dovezi că TH ar putea influenţa evoluţia acestuia. La fel, nu există dovezi că TH ar putea influenţa evoluţia în cancerul ovarian (307).

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. ABUREL, E. – *Obstetrica şi Ginecologia*, Curs I.M.F. Bucureşti, 1958.
2. ABUREL, E. – *Vulvectomia totală cu evidare ganglionară bilaterală ilioinghinală în tratamentul cancerului vulvar*. Obst. şi Ginec, 1962, 4, 6-10.
3. ADAMSON, K. – *Pas and present hypothesis regarding the initiation of Labor.* 2nd World Congress on Labor and Delivery, Roma, 6-9.V.1997, pg. 17.
4. ADASHI, E.Y. – *The intraovarian IGF paradigm: past, present and future.* Gynecological Endocrinology, 1998, vol. 12, suppl.nr. 2, pg. 14.
5. ALDEA MARIE-JEAN şi colab. – *Mamografia şi RMN – metode de screening şi diagnostic în patologia mamară* – Al IV-lea Congres al Societăţii de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. 208-211.
6. ALESSANDRESCU, D. – *Biologia reproducerii umane*, Bucureşti, Ed. Medicala, 1976.
7. ALESSANDRESCU, D. şi colab. – *Consideraţii asupra 125 cazuri de anestezie la bătrâne în chirurgia ginecologică.* Obst. şi Ginec., 1963, 2, 8-12.
8. ALESSANDRESCU, D.. – *Amenoreea*. Obstetrica şi Ginecologia, 1989, 1, 13-27.
9. ALLAN MC et al – *Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications* – J of Medical Screening 2007, 127-130.
10. AMAR S., CHANG K.M. – *Influence of hormonal variation on the periodontium in women* – Periodontology 2000, 6, pg. 79-87.
11. AMARAL N. et al – *Ectopic pregnancy – 7 years Revisited* – The 11th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility – Paris, 2008, Nov. 27-30, pg. 62A.
12. ANCA FL. şi colab. – *Terapia hormonală de substituţie în postmenopauză* – Al III-lea Congres Naţional de Ginecologie Endocrinologică, Braşov, 24-26 mai 2007, pg. 9.
13. ANCA, FL., VÂRTEJ, P., BADIU, AL. şi colab. – *Modificarea lipidelor sanguine sub tratamentul hormonal de substituţie al menopauzei.* Infomedica, 1999, nr. 2 S (60), pg. 46-47.
14. ANCĂR V. şi colab. – *Sindromul de hiperstimulare ovariană* – Al IV-lea Congres al Societăţii de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. 23.
15. ANCĂR, V. şi colab. – *Aspecte moderne în etiopatogenia endometriozei*. Revista Medicală Naţională, 1997, 1, 4, 47-50.
16. ANCĂR, V. şi colab. – *Experienţa Clinicii de Obstetrică şi Ginecologie a Spitalului Clinic de Urgenţă "Sf. Pantelimon" şi "Medsana Bucharest Medical Center" în asistenţa medicală de procreere*. Infomedica, 1999, nr. 2 S (60), pg. 10-13.
17. ANGHELACHE-LUPAŢCU IVONA – *Conduita în infertilitatea asociată cu sindromul ovarelor polichistice* – Al IV-lea Congres al Societăţii de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. 59-64.
18. APTER D. – *The role of leptin in female adolescence* – Adolescent Gynecology, Reproduction and Menopause (Athens), 2002, vol. 14, nr.3, pg. 192.
19. ARYEH-BEN, H. et colab. – *Analyse de la salive: un index d' ovulation*. Rev. Franc. Gynec, 1978, 73, 12, 777-782.
20. ASLAN ANA – *La therapeutique de la viellesse*.- Inform. med. roum, 1959, vol. 3, nr. 3, pg. 87-92.

Scanned with OKEN Scanner

21. ATANASIU D. şi colab. – *Aspecte privind incidenţa incontinenţei urinare în menopauză* – A IV-a Conferinţă a Societăţii de Ginecologie Endocrinologică, Madeira, 9-15 iunie 2008, pg. 48.
22. ATTAR E., BULUN S. E. – *Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis?* Fertil-Steril, 2006, 85, pg. 1307-1308.
23. AUDEBERT A. . – *How to Prevent Endometriosis?* The Second World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility, Paris, 6-9 sept. 2001, pg. 375-384.
24. AUDEBERT, J.M. – *Formes occultes et minimes de l'endometriose, strategie therapeutique*. Rev. Franc. Gynec. Obst., 1990, 85, 79-84.
25. AYALA, D. et al. – *Circadian blood pressure variability in health and complicated pregnancy* – Hypertension, 1997, 1, 10.
26. BADARAU LIGIA. – *Diagnosticul etiologic diferenţial şi tratamentul amenoreei primare* – Conferinţa Naţională de Obstetrică ăi Ginecologie, Iaşi, 14-15 oct. 1977, pg. 9-20.
27. BADAWY S.Z. et al – *Cumulative pregnancy rates in infertile women whit endometriosis* – J. Reprod. Med, 1988, 33, pg. 457-760.
28. BANCROFT JOHN (Es) – *Researching Sexual Behavior*: Methodological Issues Indiana University Press, 1997.
29. BARI MARIA, CANE E. – *Atrofia urogenitală – rolul terapiei estrogenice* – A IV-a Conferinţă a Societăţii de Ginecologie Endocrinologică, Madeira, 9-15 iunie 2008, pg. 32-36.
30. BARLOW A. – *The genetic basis of endometriosis* – Adolescent Gynecology, Reproduction and Menopause (ATHENS), 2001, vol. 14, nr. 3, pg. 192.
31. BARRI, P., HEDON, B. et colab. – *Procreation Assistée* – Federation Internationale des Societés du Fertilité- Montpellier (France), 1998.
32. BASDEVANT, A.., GUY GRAND. – *Comment conduire le traitement de la menopause*, Rev. Prat, 1984, 34.
33. BAUDET, J., SEGUY, B. – *Revision accelerée en Gynecologie*, Paris, Maloine S.A. Ed. 1981.
34. BĂLĂCEANU- STOLNICI, C. – *Îngrijirea modernă a pacientelor cu Alzheimer* – Zilele Medicale Novartis, Ediţia III. Bucureşti, 5-6.III.1999.
35. BĂNCEANU G., BĂNCEANU MARIANA – *Ghid practic de histeroscopie*, Bucureşti, Ed. Medicală, 1998.
36. BĂNCEANU, G. – *Boala trofoblastică gestaţională*. In: Alessandrescu D. şi colab. – Ghid terapeutic pentru unele urgenţe obstetricale. Bucureşti, Ed. Medicală, 1988, pg. 149-158.
37. BĂNCEANU, G.şi colab .- *Tratamentul local al mastodiniilor*. Infomedica, 1999, nr. 2 S (60), pg. 35-38.
38. BECK WILLIAM Jr. – *Obstetrică şi Ginecologie*, Ed. în limba română (sub redacţia R. Vlădăreanu). Bucureşti, Ed. Amaltea – Williams and Wilkins, 1998.
39. BECKER, K.L. – *Principles and Practices of Endocrinology and Metabolism*, 2ndEdition, Y.B. Lippincot Company, 1995.
40. BELIŞ V. – Bioetica. *Etica tratamentului infertilităţii (Tratamente reproductive moderne)*. Revista Medicala Nationala, 1998,vol.II,Nr.6.pg. 3-6.
41. BENAGIANO, G. – *Benefits from family planning service*. The European J. of Contraception and Reproductive Health Care, 1996, vol. 2, nr. 3, pg. 225-23l.
42. BENEDETTO G. et al. – *Blood pressure patterns in normal pregnancy and in pregnancy – Induced hypertension, preeclampsia and chronic hypertension.* Obstetrics and Gynecology, 1996, 10, 16.
43. BERCEANU MARIA, BERCEANU C. – *Endometrioza – de la cercetare la practica clinică* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. 96-101.
44. BEREL V. et al. – *Breast Cancer and hormone replacement therapy*, Lancet, 1997, 350, 1047-1059.
45. BERLIER, M. et al. – *Uterine side effects of Tamoxifen: A need for systematic pre-treatment screening*. Obstetrics and Gynecology, 1998, 91, 1, 40-44.
46. BILLIG, H. – *Follicle apopotosis* – Gynecological Endocrinology, 1996, vol. 10, suppl. nr. 4, pg. 7-8.

Scanned with OKEN Scanner

47. BIRKHAUSER, M. – *Contraception in perimenopausal women* – Gynecological Endocrinology, 1996, vol. 110, suppl, nr. 4, pg. 53-54.
48. BLONDON, J., GORRINS A. .- *Conception actuelles du traitment du cancer du sein au stade apparement curable.* – In: Netter, A., Gorrins, A. – Actualites gynecologiques – 18e serie, Paris, Masson, Ed. Paris, 1988, 281-303.
49. BRĂILA M., BRĂILA ANCA DANIELA şi colab. – *Aspecte comparative terapeutice în sindromul ovarelor polichistice* – A IV-a Conferinţă a Societăţii de Ginecologie Endocrinologică, Madeira, 9-15 iunie 2008, pg. 61-62.
50. BRĂILA M.C. şi colab. – *Polichistoza ovariană – un aspect tot mai frecvent întâlnit în practica endocrinologică*, Al IV-lea Congres al Societăţii de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. pg. 56-57.
51. BRĂTILĂ C.P., BRĂTILĂ ELVIRA – *Modificări anatomice ale sistemului de suport pelvin în menopauză* – Al IV-lea Congres al Societăţii de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. 83.
52. BRĂTILĂ, P., BERBECAR, G., NICODIM O. – *Tratamentul hormonal al mastopatiilor benigne*. Infomedica, 1999, nr. 2 S (60), pg. 40-43.
53. BREMOND, A.. – *Epidemiologie du cancer du sein*. Rev. Franc. Gynec., 1986, 75, 1-2,38.
54. BRENT G. A. – Diagnosing thyroid dysfunction in pregnant women.
55. BRUN, G. et colab. – *Traitment actuel du cancer d'endometre*. Rev. Franc. Gyn. Obst., 1987, 82, 10, 545-553.
56. BUCHSENSCHUTZ, D. – *La sterilité, diagnostic et traitment*, Sandoz Ed., 1989.
57. BULUN SE, ADASHI EY. – *Management of the menopause*. In: Williams Textbook of Endocrinology, 10th Edition, Saunders Philadelphia, 2003, pg. 644-655.
58. BUTUREANU S.T., SOCOLOV R. – *Posibilităţi şi limite actuale ale histeroscopiei* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. 147-153.
59. CARDOZO L. – *Urinary Incontinency in Women* – The 2nd World Congress on Gender – specific Medicine and Ageing, Roma, 2007, March 8-11, pg. 18.
60. CARNEY P. A. et al – *Individual and combined effects of age, breast density and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mamography* – Ann Intern Med 2003, 138, 168-175.
61. CARSON, D.A.., RIBEIRA, J.M. – *Apoptosis and Disease*.The Lancet, 1993, 34l, 1251-1254.
62. CATT K. et al – *Hypothalamic Regulation of Reproductive Function* – Gynecological Endocrinology, 2008, vol. 24, supp. 1, pg. 45.
63. CÂRSTOIU MONICA – *Tulburări menstruale la pubertate şi adolescenţă* – Buc., Ed. Universitară „Carol Davila", 2007.
64. CERNEA N. şi colab. – *Evaluarea tratamentului cu Metformin la adolescentele diagnosticate cu SOPC* – Al III-lea Congres Naţional de Ginecologie Endocrinologică, Braşov, 24-26 mai 2007, pg. 220.
65. CEZAR CRISTINA şi colab. – *Aspecte imunologice în endometrioză* – Gineco 20, vol. 4, nr. 4, pg. 259-266.
66. CHALLIS J.RG, LYE S.I. – *Parturition*. In: Knobil E, Neil J.D. (Ed), The Physiology of Reproduction, 2nd ed, vol. III, New York, Raven, 1994.
67. CHAUVERGUE, J. – *Surveillance d'une malade traitté pour un cancer de l'uterus* – Gazette Med. du France, 1981, 88, 3, 241-246.
68. CHIBBAR R. et al. – *Synthesis of Oxytocin in amnion, chorion and decidua may influenc e the timing of human parturition*, J. Clin. Increst, 1993, 91, 85.
69. CHIRICUŢĂ, I., RISCA, M. – *Cancerul corpului uterin*. In : Proca, E (sub redacţie). Tratat de patologie chirurgicala, Bucureşti, Ed.Medicala,1983, vol.VII, pg. 211-227.
70. CHRETIEN, F.C. et all. – *The ultrastructure of human cervical mucus under scanning electron microscopy*. Fertil. Steril, 1973, 24, 10, 746-757.
71. CHRISTIANSEN C., TANKO L. – *The role of the gynecologist in prevention and treatment of osteoporosis* – Maturitas, 2003, vol. 44, Suppl 2, pg. 85.
72. CHWALISZ, K., GARFIELD, E. – *The role of progesterone and nitric oxide (NO) in the control of parturition*. Gynecological Endocrinology, 1998, vol. 12, Suppl. 4, pg. 36.

Scanned with OKEN Scanner

73. CINGOTTI, A. et collab. – *Traitment de la grossese extra-uterine par RU 486* – Rev. Franc. Gynec. Obstet, 1990, 85, 11, 631-634.
74. CIURESCU D., MOGA M. şi colab. – *Locul modelării hormonale în terapia multimodală a cancerului de sân*, Al III-lea Congres Naţional de Ginecologie Endocrinologică, Braşov, 2007, 24-26 mai, pg. 9-19.
75. CLARKE, P.L. – *Developmental cell death: morfological diversity and multiple mechanisme*. Acta Embryol, 1990, 181, 195- 213.
76. CLAYTON, R.N. et al. – *Epidemiology, clinical and hormonal diagnosis of polycystic ovaries and polycystic ovarian syndrome*. In: R.W. Show, Polycystic Ovaries. *A Disorder or a Symptom?* – The Parthenon Publishing Group, New Jersey, 1992, pg. 1-17.
77. COBELLIS L. et al – *A danazol – loaded intrauterine device decreases dysmenorrhea, pelvic pain and dyspareunia associated with endometriosis*. Fertil-Steril, 2004, 82, pg. 239-240.
78. COCULESCU M. şi colab – *Controverse asupra ameliorării fertilităţii prin asocierea Metformin-Clomifen în tratamentul sindroamelor de ovare polichistice* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. 144.
79. COCULESCU M. şi colab. – *Utilizarea farmacofiziologică a agoniştilor de dopamină pentru prolactinoame în timpul gestaţiei* – Al doilea Congres Regional al Societăţii Internaţionale de PsihoNeuro-Endocrinologie – Bucureşti, 6-8 iunie 2002.
80. COCULESCU M., GUSSI I. – *Controverse în tratamentul hipotiroidiei subclinice materne pe parcursul sarcinii şi alăptării* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. 146-167.
81. COCULESCU, M. – *Neuroendocrinologie clinică* – Bucureşti, Editura Ştiinţifică şi Enciclopedică, 1986.
82. COCULESCU, M., STANCU, R. – *Fiziopatologia tiroidei*. In: Teodorescu Exarcu, I. – Fiziopatologia sistemului endocrin, Bucureşti, Ed. Medicală, 1989, pg. 363-430.
83. COHEN, J. – *Traitment des fibromyomes pour les agonistes de GnRH* – Symposium International sur le GnRH et les peptides gonadiques, Paris, 16-17.IX.1989, pg. 20.
84. COHEN, M. et al. – *Role of pineal gland in etiology and traitment of breast cancer*. The Lancet, 1978, 9094, 814-816.
85. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women whithout breast cancer*. Lancet, 1997, 350, 1047-1059.
86. CONSTANTINESCU CARMEN şi colab. – *Rolul chirurgiei robotice în ginecologie* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. 97.
87. CORNEA LUCIA şi colab. – *Criteriul histologic şi ecografic al aprecierii eficacităţii tratamentului hormonal de substituţie în menopauză* – Infomedica, 1999, nr. 2 S (60), pg. 6-8.
88. CORNEA LUCIA, ZORN, I.R. – *Progesteronul micronizat – metoda de elecţie în suplimentarea luteală în cadrul ciclurilor stimulate prin asociere de HMG şi analogi de LH RH* – Infomedica, 1999, nr. 2 S (60), pg. 4-6.
89. CORNIER, E. – *Prolapsus genital du 3me age*.- Gazette Med. Du France, 1981, 88,5, 477-480.
90. COSTĂCHESCU GH. şi colab. – *Implicaţii hormonale în cancerul mamar* – Al III-lea Congres Naţional de Ginecologie Endocrinologică, Braşov, 2007, 24-26 mai.
91. COSTĂCHESCU, G., VLASE, A.. – *Consideraţii asupra 109 cazuri de tumori mamare* – Al XII-lea Congres Naţional de Obstetrică şi Ginecologie, Iaşi, 27-30 mai 1998, pg. 245.
92. COSTIN, N. şi colab. – *Receptorii hormonali în cancerul mamar*. Al XII-lea Congres Naţional de Obstetrică şi Ginecologie, Iaşi, 27-30 mai 1998, pg. 227.
93. CREATSAS, G. – *Contraception and Reproductive Health Care*. 1996, vol. nr. 1, pg. 1.
94. CRESSIN, A.. – *Impotenţa sexuală masculină* – Revista română de sexologie. Bucureşti, 1991, 1, 16-21.
95. CRIŞAN, N., NANU, D. – *Ginecologie* . – Ed. Societatea Ştiinţa şi Tehnica, Bucureşti, 1997.

Scanned with OKEN Scanner

96. CRIŞAN, N., NANU, D. – *Terapeutica hormonală ginecologică*, Ed. Societatea Ştiinţa şi Tehnica, Bucureşti, 1998.
97. CRIŞAN N. şi colab. – *Implicaţii ginecologice în disfuncţiile sexuale ale femeii* – Al III-lea Congres Naţional de Ginecologie Endocrinologică, Braşov, 2007, 24-26 mai, pg. 233-242.
98. CRISTEA, A., VÂRTEJ, P. şi colab. – *Rolul funcţiei tiroidiene în sarcină şi iminenţa de avort* – Obst. şi Ginec, 1977, vol. XXV, 2, pg. 121-129.
99. CRISTEA, A., şi colab. – *Studiul modificărilor hormonale în metroragiile pubertare*. Conferinţa "Probleme de ginecologie juvenilă", Iaşi, 14-15 oct. 1977, pg. 115-116.
100. CROSIGNANI, P. – *Hormonal contraception*. The European J. of Contraception and Reproductive Health Care, 1996, vol.1, nr.2, pg.69.
101. CUNNINGHAM, GARY et al. – *Normal Labor and Delivery and the Puerperium* – In: Williams Obstetrics 19th Ed. Appleton and Lange, 1993.
102. DAYA GUNBY et al. – *FSH versus HMG for in IVF cycles; a meta-analysis*. Fertil. Steril., 1995, 64, 347, 354.
103. DE LIGNIERES, BRUNO – *Combined hormone replacement therapy and risk for breast cancer in a French cohort study* – 6th European Congress on Menopause, 24-28 May 2003, Bucharest.
104. DELMAS P. – *Treatment of postmenopausal osteoporosis*, Lancet, 2002, 359, 2018-2026.
105. DEMEY-PONSART, E. et al. – *Steroides salivaires et hormones libres chez la femme* – J. Gynec. Obst. Biol. Reprod.,1986, 15, 5, 615-619.
106. DEREVENCO P. – *Coordonate neuroendocrine şi genetice ale orientării homosexuale* – In: Homosexualitatea, perspective interdisciplinare, Ed. Asociaţia de Ştiinţe Cognitive din Romania, Cluj-Napoca, 1997.
107. DESREUX, J.et al. – *Effects des progestatifs sur l'apoptose des cellules epitheliales mammaires in vivo et in vitro*. Reproduction Humain et Hormones, 1998, vol. XI, nr. 3, 1-11.
108. DeTOURRIS, H. et collab. – *Abrege illustre de Gynecologie et d'Obstetrique*. Paris, Masson Ed., 1979.
109. DICZFALUSY-EGON. – *The Contraception Revolution*, An Era of Scientific and Social Development, 1997. The Parthenon Publishing Group.
110. DIEDRICH K., GRIESINGER G. – *Agonist or Antagonist? Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility* – Barcelona, March 22-25, 2007, A3.
111. DMOVSCHI, W.P. – *Deficient cells immunitary in endometriosis*. Am. J. Obst. Gynec. 1981, 11411, 377-380.
112. DONESKY, B.W., ADASHI, E.I. – *Surgically induced ovulation the polycystic ovary syndrom* – Fertil. Steril, 1995, 63, 439-463.
113. DONEZ J. – *Selective Progesterone Receptor Modulator (SPRMs) in clinical practice* – Symposium „SPRMs: Toward a new paradigm in the treatment of uterine fibroids" – 8nd Congress of the Gynecology, Roma, 10-13 sept 2009.
114. DOROGOI V. şi colab. – *Algoritmul de screening al hipotiroidismului la gravide. Principii şi perspective* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. 177-179.
115. DRAGOMIR D. – *Cancerul de endometru – diagnostic*. Revista Medico-chirurgicală a Societăţii de medici şi naturalişti din Iaşi – 2006, vol. 110, sept. 1, pg. 34-38.
116. DRAGOMIR, D. – *Aspecte privind abordarea cancerului de sân în stadiile incipiente*. Al XII-lea Congres Naţional de Obstetrică şi Ginecologie, Iaşi, 27-30 mai 1998.
117. DUDA, R. – *Bătrâneţea, cauze şi remedii*. Medicina modernă, 1994, vol. 1. nr. 4, pg. 211-218.
118. DUMITRACHE FL. şi colab. – *Contracepţia în perimenopauză* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. 106-107.
119. DUMITRACHE, C., GRIGORIE, D., IOANA VÂRTEJ – *Tratamentul hormonal al osteoporozei în menopauză. Informedica*, 1999, nr. 2 S (60), pg. 16-20.
120. DUMITRACHE, C., HANSS, E., POIANA CĂTĂLINA. – *Sindromul ovarelor polichistice şi virilizante* – Spitalul, 1995, 1, 97-100.
121. DUMITRACHE, C., IONESCU, B. – *Endocrinologie, elemente de diagnostic şi tratament*. Bucureşti, Ed. Naţional, 1997.

Scanned with OKEN Scanner

122. DUMITRACHE, C., POIANA CĂTĂLINA., IOANA VÂRTEJ. şi colab. – *Tratamentul hormonal percutan al displaziei mamare.* Infomedica, 1999, nr. 2 S (60), pg. 13-116.
123. DUMITRACHE, C.,POIANA CĂTĂLINA., GRIGORIE, D. – *Tumori endocrine cu debut prepuberal*, Bucureşti, Ed. Infomedica, 1995.
124. DUMITRAŞCU M. şi colab. – *Indicaţiile embolizării arterei uterine în tratamentul fibromului uterin* – Al III-lea Congres Naţional de Ginecologie Endocrinologică, Braşov, 2007, 24-26 mai, pg. 148.
125. DUMITRIU H., DUMITRU ANCA SILVIA – *Parodontolgie*, Ed. Viaţa Medicală Românească, Buc., 2006.
126. DUMITRU, M. – *Bolile tiroidiene în sarcină.* In: Vârtej P. – Obstetrica fiziologică şi patologică, Bucureşti, Ed. ALL, 1997, pg. 414- 420.
127. DUNAIF, A. et al. – *Evidence for distinctive and intrinsec defects in insulin action in the polycystic ovary sindrom.* – Diabetes, 1992, 41, 1257-1266.
128. EHRMAN D. A. – *Polycystic ovary syndrome* – N. Engl. J. Med. 2005, 352, 1223.
129. ELMORE JOAN et al – *Screening for Breast Cancer*, JAMA, 2005, 293, 1245-1256.
130. ENĂCHESCU, N. – *Depistare şi diagnostic precoce în cancerul ovarian.* In: Costăchel O.(sub redacţie)- Depistare şi diagnostic precoce în cancer, Bucureşti, Ed. Medicală, 1973, pg. 357-376.
131. ENDRIKAT J. et al – *Ovulation inhibition with four variation of a four-phasic estradiol valerat/Dienogest combined oral contraceptive* – Contraception, 2008, 78, 218-225.
132. ESSAH P., NESTLER J. – *The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrom*, J. Endocrin Invest 2006, 29(3), 270-280.
133. FĂGĂRĂŞANU, I. şi colab. – *Tratamentul chirurgical al cancerului glandei mamare.* Chirurgia, 1964, 2, 175.
134. FELIG, P. et al. – *Endocrinology and metabolism*, 3rd Editions, Mc.Graw-Hill, 1995.
135. FENTON C. et al – *Drospirenone/ethinyl estradiol 3 mg/20 microg/24/4 regim* – Drugs, 2007, 67, 1749-1765.
136. FERENCZY, ALEX – *Pathophysiology of endometrial Bleeding* – MATURITAS, 2003, 45, 1-14.
137. FICA SIMONA – *Autoimunitatea endocrină şi sarcina* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. 26-29.
138. FICA SIMONA şi colab. – Insulinorezistenţa şi fertilitatea – A IV-a Conferinţă a Societăţii de Ginecologie Endocrinologică, Madeira, 9-15 iunie 2008, pg. 50.
139. FIRU, P. et collab. – *Aspects de la mucqueuse bucale dans les endocrinopathies.* Bull. Du G.I.R.S 1970, 3-4, 493-499.
140. FRANCHIMONT, P. – *La regulation gonadique de la reproduction* – Symposium International sur le GnRH et les peptides gonadiques, Paris, 16-17.IX.1989, pg. 10.
141. FRASER I.S. et al – *An initial pharmacokinetic study with a metered dose transdermal system for the delivery of the progestogen nestorone as a possible future contraceptive* – Contraception, 2007, 76, 432-438.
142. FREUD, SIGMUND. – *Trei eseuri privind teoria sexualităţii.* Bucureşti, Ed. Maiastra, 1991.
143. FRIEDRICH, M. et al. – *Ultrasonography of the endometrium and endometrial pathology under tamoxifen treatment.* European Journal of Gynaecological Oncology, 1998, 6, 536-547.
144. From GnRH to SSRIS and Beyond: Weighing the Option for Drug Therapy in Premenstrual syndrome. Medscape Women's Health Journal, 1997, 2 (5); Medscape Portals, Inc, 1997.
145. GAVRILESCU, C., CERNEA MARIA şi colab. – *Cancerul mamar şi sarcina*, Obst. şi Ginec, 1975, 11, 153-159.
146. GĂLEŢANU CORINA – *Hipotiroidia şi sarcina* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. 175-176.
147. GĂLEŢANU CORINA – *Sindromul premenstrual – Controverse terapeutice* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. 122-123.
148. GENAZZANI A.R.et al. – *DHEA, a new challenge in menopausal health.* The 2nd World Congress on Controversies in Obstetrics Gynecology and Infertility, Paris, 2001.

Scanned with OKEN Scanner

149. GENAZZANI A. – *Breast cancer – does the choice of progestogen influence the risk of breast cancer?* – Controversies in obstetrics, gynecology and infertility – Barcelona, March 22-25, 2007, A33-A34.
150. GENAZZANI A. – *Menopause and hormone replacement therapy* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. 6.
151. GENAZZANI, A. et al. – *Hypothalamic dysfunction in weight loss amenorrhea and therapeutical strategies* – Gynecol.Endocronology, 2002, vol.16, 1, pg.9.
152. GENAZZANI, A.. – *Neuroendocrine aspects of menopause and hormonal replacement therapy*. Gynecological Endocrinology, 1996, vol 110, suppl. nr. 4, pg. 119-20.
153. GENAZZANI, A.. – *Role of neurosteroids in hypotalamus – pituitary regulation*. Gynecological Endocrinology, 1995, vol. 9, suppl. nr. 10, pg. 18.
154. GENAZZANI, A.., PETRAGLIA F. et al. – *Chronobiological derangement of pituitary hormones in hypothalamic amenorrhea* – Gynecological Endocrinology, 1996, vol. 110, suppl. nr. 4, pg. 38-40.
155. GEORGESCU- BRĂILA M. – *Histeroscopia – Endoscopia ginecologică*. Bucureşti, Ed. Diacon Coressi, 1994.
156. GHEORGHIU, N.N. şi colab. – *Clinica şi laboratorul în diagnosticul de sarcină extrauterină necomplicată*. Obst. şi Ginec, 1966, 1, 43.
157. GHEORGHIU, N.N. şi colab. – *Consideraţii asupra cancerului de sân evoluând în timpul sarcinii*. Obst. şi Ginec., 1965, 2, 107.
158. GHEORGHIU, N.N. şi colab. – *Consideraţii asupra tratamentului medical al fibromului uterin*. Obst. şi Ginec, 1959, 5, 112.
159. GHEORGHIU, N.N. şi colab. – *Intersexualité avec tumeur gonadale bilaterale et caryotype XY* – Gyn. Obst. (Paris), 1966, 85, 3, 351-362.
160. GILBERT, A.. – *Traitment medical des fibromes*.- Rev. Prat, 1988, 8, 15-17.
161. GIULIANI A. et al – *Metabolic and Endocrine Aspects in Polycystic Ovary Syndrome* – The 11th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility – Paris, 23-30 nov., 2008, 94A.
162. GLINOER D. – *The regulation of the tyroid function during normal pregnancy* – Clinical Endocrinology and Metabolism, 2004 18(2), 133-152.
163. GLINOER D. et al – *The potential repercussions of Natural, Fetal and Neonatal hypothyroxinemia on the Progeny-Thyroid*, 2008, 10, 871-887.
164. GORNSTEIN R. A. et al – *Androgens modulate Iriterleukin – 6 production by gingival fibroblasts in vitro* – J. Periodontal 1999, 70, 604-609.
165. GOSS, P., STRASSER K. – *Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer* – J. Clin. Oncol, 2001, 19, 881-894.
166. GRADY, D. et al. – *Cardiovascular Disease Outcomes During 6-8 years of hormone Therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II)* – JAMA, 2002, 288, 49-57.
167. GRANSBERG, S. et al. – *Endometrial sonographic and histological findings in women with and without hormone replacement therapy suffering from postmenopausal bleeding* – MATURITAS, 1997, 27, 35-40.
168. GRIGORESCU, VIOLANDA. – *Infertilitatea. Ghid practic de stimulare ovariană*. Infomedica, 1993 (Serono).
169. GRIGORIU CORINA şi colab. – *Studiul micro ARN în patologia umană* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. 154.
170. GRIGORIU, CORINA., RADUCU GEORGETA – *Ritmul circadian al presiunii sanguine la gravidele normotensive si preeclamptice*. Lucrare de diplomă, UMF Bucureşti, 1998.
171. HAAGENSEN, C.D. – *Disease of Breast*.- Ed. W. B. Saunders, Philadelphia, Londra, 1956.
172. HARADA T. et al – *Role of cytokines in endometriosis*. Fertil-Steril – 2008, 76, 1-10.
173. HARTMANN, B.W. et al. – *Hysterectomy increases the symptomatology of postmenopausal syndrome*. Gynecological Endocrinology, 1998, vol. 9, nr. 3, pg. 247-253.
174. HATCHER, ROBERT et al. – *Contraceptive Tehnology* – Sixteenth Revised Edition, 1994 – 1996.
175. HENDERSON V.W. – *Gender, Hormons and Alzheimer's Disease* – The 2nd World Congress on Gender – specific Medicine and Ageing, Roma, 2007, 8-11 March, pg. A44.

Scanned with OKEN Scanner

176. HENDERSON, BE., FEIGELSON, HS. – *Hormonal carcinogenesis*. Carcinogenesis, 2002, 21, 427-433.
177. HORHOIANU I. şi colab. – *Uterine artery embolization is efficient in managemnet of ectopic pregnancy* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. 186.
178. HORHOIANU V. şi colab. – *Rolul embolizării arterelor uterine în patologia ginecologică* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. 185.
179. HORHOIANU, V., POPA, O., VÂRTEJ, P. şi colab. – *Folosirea progesteronului natural în suplimentarea fazei luteale în asistenţa medicală la procreere*. Infomedica, 1999, nr. 2 S (60), pg. 28-30.
180. HOWARD F.M. – *Chronic pelvin pain* – Obst. Gynecol., 2003, 101, 594-611.
181. HUBER J. – *Genetic Polimorfism in Female Ageing* – Gynecological Endocrinology, 2008, 28. II.-2. III, p. 36.
182. HUBER, J.C. – *Introduction in esthetic endocrinology*. Gynecological Endocrinology, 1998, vol. 12, suppl. nr. 2, pg. 43.
183. HUBERT, J. et al. – *European gynecologist analyse WHI – hormone study of Americancardiologist* – Journal für Menopause (English Version) – 2002, 9, 4, 7-13.
184. HUDIŢĂ D. – *Modificările ciclului menstrual, prim marker al debutului perimenopauzei* – Al III-lea Congres Naţional de Menopauză şi Anti-Ageing, Mangalia, 14-14. VI. 2009, p. 5.
185. HUDIŢĂ D. şi colab. – *Terapia de substituţie hormonală la menopauză. Realităţi şi controverse*, Bucureşti, Ed. Agerpres Typo, 2003.
186. HUDIŢĂ, D. – *Patogeneza fibromului uterin* – Revista Medico-chirurgicală (Iaşi), 2001, vol. 105, supl. 1.
187. HUDIŢĂ, D., RUSSU MANUELA – *Patogeneza cancerului de sân. Rolul estrogenilor şi progestagenelor*. Al XII – lea Congres Naţional de Obstetrică şi Ginecologie, Iaşi, 27-30 mai 1998, pg. 216-217.
188. HUGHES, E. et al. – *The routine use of GnRH agonists prior to in IVF and gamete intrafallopian transfer* – Fertil. Steril, 1992, 58, 888-896.
189. HULLEY S. et al. – *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary preevntion of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) research group* – JAMA, 1998, 280, 605 – 613.
190. HULLIGAN, H. et al. – *Diurnal blood pressure difference in the assessment of preeclampsia*. Obst. and Gynecology, 1996, 2, 15.
191. IACOBS, H.S. – *Polycystic ovary syndrome : the present position*, Gynecological Endocrinology, 1996, vol. 10, 6, pg. 421-427.
192. IACOBSON T.Z. et al – *Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis* – Cochrane Database Syst Rev 2001, 4, CD 001300.
193. IOANAS OLGA şi colab. – *Corelaţiile dintre melatonina pineală şi axa hipofiză-gonade*. Simpozionul Naţional de Endocrinologie, Tg. Mureş, 24-26 sept.1998.
194. IONESCU, B., DUMITRACHE, C. – *Sexualizarea normală şi patologică*, Bucureşti, Ed. Medicală, 1987.
195. IONESCU, B., DUMITRACHE, C., MAXIMILIAN, C. – *Patologia sexualizării*, Bucureşti, Ed. Medicală, 1980.
196. IONESCU, B., DUMITRACHE, C., PLESA, E. – *Ovarul polichistic virilizant*, Bucureşti, Ed. Medicală, 1984.
197. IRVING L. et al – *New technologies in screening for breast cancer* – Br. J. Cancer, 2004, 90, 2118-2122.
198. JAFFE, R.B. et al. – *The regulation and role of fetal adrenal development in human pregnancy*. Endocrin. Rev. 1998, 24, 919.
199. JAHANFAR, S., EDEN, J. -*Genetic and non-genetic theories on the etiology of polycystic ovary syndrome*.Gynecological Endocrinology, 1996, vol. 10, nr. 5, pg. 357-367.
200. JEFFCOAT M.K. et al – *Post-menopausal bone los and its relationship to oral bone loss* – Periodontology 2000, vol. 23, 94-102.
201. JUANNET, P. – *Management of Fertile and Infertile HIV Positive Patients Wanting to Become Pregnant*- 16th World Congress on Fertility and Sterility and the 54th Annual

Scanned with OKEN Scanner

Meeting of the American Society for Reproductive Medicine, 3-9.X.1998, San Francisco, pg. 61.
202. JUDGE, RICHARD, ZUIDEMA, GEOREGE – *Method of clinical examination a physiologic approach*. Little Brown and Company, Boston, Third Edition, 1977.
203. KALANTARIDON, S. et al. – *Premature ovarian failure*. Endocrinol. Metab. Clin. Morth Amer. 1998, 27, 989-1002.
204. KARLSON, P., LUSCHER, J. – *"Pheromones" a new term for a class of biological active substances*. Nature, 1959, 183, 55-56.
205. KEIL K. – *Urogenital atrophy: diagnosis, sequelae and management* – Current Womens Health Rep., 2002, 2(4): 305-11.
206. KERR, I.F.R. et al. – *Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide – ranging implications in tissue kinetics*. Br. J. Cancer, 1972, 26, 239.
207. KESSEL, BRUCE – *Premenstrual syndrome:advance in diagnostic and treatment*. Obst. and Gynecol. Clin. of North America, 2000, sept, nr. III, vol. 27, 625-641.
208. KINANE D. – *Causation and pathogenesis of periodontal disease* – Periodontology, 2001, 25, 8-20.
209. KINSEY, A.C. et collab. – *Le comportament sexuel de la femme*, Paris, AMIOT Dumont, 1954.
210. KLEINMAN, RONALD – *Contraception Hormonale*, IPPF, London, 1991.
211. KLEINMAN, RONALD – *Manuel de planification familiale à l'usage des medecins*, Publications Medicale de L'IPPF, 1989.
212. LANSAC, J., LECOMPTE, P. – *Gynecologie pour le praticien*. Simep, Ed. Paris, 1989.
213. LAPP C.A. et al – 212 – *The effects of progesterone on matrix metalloproteinase in cultured human gingival fibroblasts*, J: period. 2003, 74(3).
214. LAZARUS J.H. PREMAWAWRHERDHANA L.D. – *Screening for thyroid disease in pregnancy* – J-Clin. Pathol. 2005, 58, 449-452.
215. LEGRO S.R. – *Plasma interleukin 6 levels are elevated in polycystic ovary syndrome* – J. Metabolism, 2006, 55(8), 1076-1082.
216. LEMNETE, I. – *Raportul sexual normal face parte din viaţa noastră*, Revista română de sexologie, 1991, 1, 8-10.
217. LEMNETE, I. – *Reproducerea umană şi contracepţia*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1973
218. LERAT, MF. – *Déclenchement de l'accouchement – Rappels physiologique* – J. Gynéc. Obstet. Biol. Reprod. 1978, 7, 702-711.
219. LEVIN, L. – *Pregnancy gingivitis*, J.M.D. Dent. Assoc., 1987, 30, 1, 27.
220. LIGGINNS G.C. – *Fetal influences on myometrial contractility* – Clin. Obst. Gynec., 1973, 16, 148.
221. LITTA P., VASILE CORINA, CHIOVSCHI ST. – *Chirurgia histeroscopică*, Timişoara. Ed. Helicon, 1997.
222. LOBO R.A. – *Metabolic Consequences of Ageing in Women – Gynecological Endocrinology*, 2008, vol. 24. supp 1, II, p. 37.
223. LOPEZ N.J. et al – *Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease* – J. Dent. Res. 2002, 81, 58-63.
224. LUCA V. – *Editoriale, Sinteza Idei* – Braşov, Ed. Universităţii Transilvania, 2008.
225. LUCA, V, VÂRTEJ, P., GRIGORIU CORINA, VÂRTEJ IOANA, CÎMPEAN D. – *Bioritmurile în medicina reproducerii*. Al 2-lea Congres Regional al Societăţii Internaţionale de PsihoNeuroEndocrinologie, Bucureşti, 6-8 iunie 2002.
226. LUCA, V. şi colab. – *Anticoncepţie. Anticoncepţionale*. Bucureşti, Ed. Medicală, 1991.
227. LUCA, V. şi colab. – *Sindromul premenstrual*, Obstetrica şi Ginecologia, 1984, 1, 21-29
228. LUCA, V., şi colab. – *Dismenoreea*, Obst. şi Ginec., 1979, 3, 319-327
229. LUCA, V., VÂRTEJ, P. – *Bioritmuri în reproducerea umană*, Obstetrica şi Ginecologa, 1985, 2, 97-118
230. LUCA, V., VÂRTEJ, P. – *Probleme ale determinismului travaliului*. Obst. şi Ginec, 1983, 2, 97-118.
231. LUCA, V., VÂRTEJ, P. şi colab. – *Studiul unor modificări ale metabolismului ţesutului conjunctiv elastic al structurilor perineale în climacteriu* – Simpozionul româno-bulgar de ginecologie, Constanţa, 24 sept. 1983, 67-68.

Scanned with OKEN Scanner

232. LUCA, V., VÂRTEJ, P. şi colab. – *Studiu asupra bioritmurilor în reproducerea umană* – Obstetrica şi Ginecologia, 1987, 1, 51-63
233. LUMSDEN, M.A.. – *The role of oestrogen and growth factors in the control of the growth of uterine leiomyomata*, In: Shaw R.W. – Uterine Fibroids, The Parthenon Publishing Group, New Jersey, 1992, pg. 9-21
234. LUNENFELD, B. – *Reproductive endocrinology: quo vadis.* Gynecological Endocrinology, 1998, vol. 12, suppl. nr. 2, pg. 1.
235. LUNENFELD, B., COSTRICI, N. – *The Control of Intrafollicular estrogenic milieu.* Ginecological Endocrinology, 1996, vol. 10, suppl. nr. 4, pg. 8-9.
236. LUTON, J.P. et collab. – *Les tumeurs hormonosecretantes*. In: Les hormones en gynecologie, XXXVIIIe, Assises Françaises de Ginecologie – Reims, 30 mai – 1er juin 1997, Ed. ESKA, 1997, pg. 99-108.
237. MAGOFFIN D.A. – *Ovarian enzyme activites in women with polycystic ovary syndrome* – Fertil-Steril, 2006, jul. 86, suppl. 1, S9-S11.
238. MAHUTTE N.G., ARICI A. – *Medical management of endometriosis – associated pain* – Obst-Gynec. Clin. Amer, 2003, 30, 133-150.
239. MAKABE, S.et al. – *Microanatomy of the female reproductive organs in postmenopause by scanning electronic microscopy.* Climacteric, 1998, vol. 11, nr. 1, March, pg. 63-72.
240. MARCHETTI, MARIA et al. – *Malignant ovarian tumors: conservative surgery and quality of life in young patients.* European J. of Gynecological Oncology, 1998, vol. XIX, nr. 3, pg. 297-302.
241. MARCHETTI, MARIA, ONNIS, A.. – *Carcinogenetic risks in ovarian stimulation* – A III-a Conferinţă a Societăţii de Ginecologie Endocrinologică din România, 20-22 sept. 2001, Curtea de Argeş.
242. MARINESCU B. şi colab. – *Laparoscopia şi sindromul ovarelor polichistice* – A IV-a Conferinţă a Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Madeira, 9-15 iunie 2008, pg. 62.
243. MARINESCU ILEANA – *Dificultatea tratamentelor de infertilitate din perspectiva pacientei* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. 24.
244. MARINESCU, B. – *Sarcina extrauterină*. In: Proca, E (sub redacţia).Tratat de patologie chirurgicală, vol. VII, Bucureşti, Ed. Medicală, 1984, pg. 387-409.
245. MARINESCU, B. – *Laparoscopia diagnostică în ginecologie*. Al XII-lea Congres Naţional de Obstetrică şi Ginecologie, Iaşi, 27-30 mai, 1998, pg. 68-69.
246. MARIOTTI A. – *Sex steroid hormones and all dynamics in the periodontium* – Oral Biology and Medicine, 1994, 5, 27-53.
247. MASCARENHAS P. – *Influence of sex hormons on the periodontium* – J. Clin. Periodont, 2003, 30, 671-681.
248. MASSOBRIO, M. et al. – *Chronobiological approach to hypertension in pregnancy.* Gynecological Endocrinology, 1996, vol. 10, suppl. nr. 4, pg. 32-34.
249. MASTERS, W.H., JOHNSON, V.E. -*Human sexual response*. Little Brown and Co, Boston, 1966.
250. MASTROIANI, L.jr., COUTIFAROS CHRISTOS – *Reproductive Physiology*, vol. I. – The Parthenon Publishing Group, New – Jersey, 1990.
251. MATES, I. -*Ginecologie geriatrică*, Bucureşti, Ed. Medicală, 1973.
252. MAYLI, G. et collab. – *Recepteurs du 17-beta estradiol dans l'uterus normal et pathologique*. Rev. Franc. Gynec, 1979, 24, 5, 321-325.
253. McCANN, M. -*Luteinizing hormone – releasing hormone* – New England, J. Med., 1977, 296, 797-802.
254. MEILA, D., DUMITRU, M., VÂRTEJ, P. şi colab. – *Tratamentul local al afecţiunilor benigne ale sânului*. Infomedica, 1999, nr. 2 S (60), pg. 38-40.
255. MIHU D., COSTIN N. şi colab. – *Hipotiroidismul în sarcină – Implicaţii materno-fetale* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. 167-172.
256. MILCU, ST., DANILA-MUSTER, ANETA – *Endocrinologie Ginecologică*. Bucureşti, Editura Academiei Române, 1968.
257. MILCU, ST., MAXIMILIAN, G. – *Genetica umană*. Bucureşti, Ed. Ştiinţifică, 1966.

Scanned with OKEN Scanner

258. MILCU, ST., PITTIS, M. – *La pathologie endocrinienne du viellard*. Inform. med. roum., 1959, vol.3, 3.
259. MOGA M., COLES DIANA – *Modificări metabolice în sindromul ovarelor polichistice* – Al III-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Braşov, 24-26 mai 2007, pg. 40-58.
260. MOGA M., PREDA GH. – *Reproducerea umană asistată în infertilitatea asociată endometriozei* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. 65-67.
261. MOORE J. et al – *Modern combined oral contraceptive for pain associated with endometriosis*, Cochrane Database syst Rev 2000, 2, CD 001019.
262. MORIN, P. – *Rappel physiologique et clasification du amenorrhees*. Rev. Prat. 1975, 19, 1399-1405.
263. MOSCA, L. et al. – *Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthare profesionals from the American Health Association*. Circulation 2001, 104, 499-503.
264. MOSIN V. şi colab. – *Protocolul cu antagonişti GnRH versus protocolul cu agoniştii GnRH în reproducerea asistată la pacientele cu sindromul ovarelor polichistice* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg.55-56.
265. MOUIEL, J., REGENSBERG, C. – *Conference de Semeiologie Chirurgicale- Ginecologie*, Paris, Bailliere et Fils, 1971.
266. MUNSTEDT K. et al – *Cancer of the miometrium current aspects of diagnostics and treatment* – World J. Surg. Oncol. 2004, 2, 24.
267. MUNTEANU I. – *Chirurgia endoscopică în ginecologie* – Timişoara, Ed. Academiei Române, 2008.
268. MUNTEANU, I. – *Distrofii ovariene*. In : Proca, E. (sub redacţia).Tratat de patologie chirurgicală, vol. VII. Bucureşti, Ed. Medicală,1984, pg. 409-425.
269. MUNTEANU, I. şi colab. – *Fertilizarea in vitro şi embriotransfer*. Obst. şi Ginec., 1995, vol. XLIII, nr. 4, pg. 167-171.
270. NAFTOLIN, F. – *Neural aspects of estrogen- induced pozitive feed-back*. Gynecological Endocrinology, 1998, vol. 12, suppl. nr. 4,pg. 27.
271. NANU D. şi colab. – *Hiperandrogenia la adolescente* – A IV-a Conferinţă a Societăţii de Ginecologie Endocrinologică, Madeira, 9-15 iunie 2008, pg.63.
272. NANU D. şi colab. – *Pro sau contra tratamentului hormonal contraceptiv la adolescente* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg.121-122.
273. NANU MICHAELA şi colab. – *Deficitul de hormoni tiroidieni în sarcină şi la nou-născut. Aspecte epidemiologice, etiopatogenice şi clinice* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. 28-29.
274. NAPPI, C. – *Dysfunction of the corpus uterine in the aging ovary*.Gynecological Endocrinology, 1998, vol. 12, suppl. nr. 2, pg. 41.
275. NASS S., HENDERSSON C. – *Mamography and Beyound: Developing Technologies for the Early Detection of Breast Cancer*, Washington, DC; National Academy Press, 2001.
276. NECHIFOR R., DOROBĂŢ B. şi colab. – *Tehnica embolizări arterelor uterine* – Al III-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Braşov, 24-26 mai 2007, pg. 153-154.
277. NECHIFOR R., DOROBĂŢ B. şi colab. – *Uterine fibroid patient, post embolization monitorring* – Al III-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Braşov, 24-26 mai 2007, pg. 153-154.
278. NEGRUT, I., RUSU, O. – *Ginecologie şi obstetrică*. Bucurteşti, Ed. Didactică şi Pedagogică,1981.
279. NESTOR, I.M – *Nevoia de satisfacţie sexuală*. Revista română de sexologie, 1991, 1, 11-15.
280. NEUMAN, F., DUESTERBERG, B. – *Entwicklung auf dem Gebiete der Gestagene Reproduktions medizin*, 1998, 14, 257-264.
281. NEVEN, P. – *Safety profile of raloxifene in the uterus and breast*. Gynecological Endocrinology, 1998, vol. 12, suppl. 2, nr. 2, pg. 5.

Scanned with OKEN Scanner

282. NEVES -e- CASTRO, M, SAMSIOE, G., DOREN, M. et al. – *Results from WHI and HERS II. Implications for women and prescriber of HRT* – MATURITAS, 2002, 42 (4), 255-258.
283. NEW HRT GUIDELINES SUPPORTED – *Guidlines Group The Medicine Adverse Reactions Committee* (MARC), sept. 2002.
284. NICOLICEA CERASELA şi colab. – *Noii progestogeni* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg.124-131.
285. NICULESCU, M., SIRBU, P. – *Sterilitatea cuplului*. In: Proca, E. (sub redacţia). Tratat de patologie chirurgiclă, vol. VII, Bucureşti, Ed. Medicală, 1984, pg. 616-653.
286. NOVAC LILIANA şi colab. – *Contracepţia la adolescente* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg.107-114.
287. O'MALLEY M.S., FLETCHER S.W. – *US Preventive Services Task Force, Screening for breast cancer with breast self-examination, a critical review* – JAMA, 1987, 257, 2196, 2203.
288. ODEBLAD, E. – *The functional structure of human cervical mucus*. Acta. Obstet. Gynec. Scand., 1968, suppl. 1, 57.
289. OFFENBACHER S. et al – *Maternal periodontitis and prematurity* – Ann Periodontal 2001, 6, 164-174.
290. OGILVY-STUART, A.., SHALET, S.M. – *Tumors of the endocrine glands in children*- Endocrine – related cancer, 1994, 1, 27-41.
291. OJANOTKO – HARRI A.Q. et al – Altered tissue metabolism of progesterone in pregnancy gingivitis and granuloma – J. Clin. Periodontol, 1991, 18, 262-266.
292. ONNIS, A.. – *Prevention and management of female genital cancer at the beginning of the third millenium after a century of clinical experiment.* European Journal of Gynecology Oncology, 1999, vol. XX, nr. 1, pg. 5-8.
293. ONOFRIESCU M. – *Clomifen. Metomorfin, Letrozol sau asocieri de indicatori de ovulaţie. Ce trebuie recomandat în sindromul ovarelor polichistice?* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. 132-136.
294. ONOFRIESCU M. şi colab. – *Coriocarcinomul – tumora secretantă hormonal* – Al III-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Braşov, 24-26 mai 2007, pg. 58-63.
295. ORGANIZAŢIA MONDIALĂ A SĂNĂTĂŢII – ICD-10. *Clasificarea tulburărilor mentale şi de comportament*, Bucureşti, Ed. All, 1998.
296. PALADI GHEORGHE – *Ginecologie Endocrinologică*, Chişinau, Ed. A.S. Republica Moldova, 1999.
297. PANG, S. – *Congenital adrenal hyperplasia. Endocrinology and metabolisms*.Clinics of North America, 1997, 26 (4), 853-893.
298. PANZARU, C., BAICAN, M., COSTACHESCU, G. – *Maladia ovarelor polichistice, rolurile posibile ale apoptozei în celulele granuloase*. Al XII-lea Congres Naţional de Obstetrică şi Ginecologie, Iaşi, 27-30 mai 1998, pg. 53-54.
299. PARHON, C.I. – Bătrâneţea şi tratamentul ei. Bucureşti, Ed. de Stat, 1948.
300. PARHON, C.I. – Biologia vârstelor. Bucureşti, Ed. Academiei, 1955.
301. PAVELIU, FRAGA, PAVELIU, SORIN, GREABU, MARIA – *Studiul profilului lipidic la pacientele cu perimenopauza cu hipotiroidism*. Infomedica, 1999, nr. 2 S (60), pg. 43-46.
302. PAYNE TH., DAUTERIVE FR. – *A Comparation of Total Laparascopic Hysterectomy to Robotically Assisted Hysterectomy* – The Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2008, vol. 15, nr. 3, pg. 288-291.
303. PĂSCUŢ D., PĂSCUŢ MAGDA – *Optimizarea metodelor de depistare şi diagnostic în cancerul de sân* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. 194-205.
304. PĂTRAŞCU ANCA şi colab. – *Particularităţile diagnostice şi terapeutice ale endometriozei la adolescente* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg.71-79.
305. PELINESCU D.- ONCIUL – *Terapia hormonală în menopauză. Cui o administrăm, când, cu ce?* – Al III-lea Congres Naţional de Menopauză şi Anti-Ageing, Mangalia 11-14 iunie, 2009, pg. 2009.

Scanned with OKEN Scanner

416. VÂRTEJ ANCA şi colab. – *Gingivita atrofică la femei în postmenopauză* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg.218-219.
417. VÂRTEJ IOANA şi colab. – *Obezitatea peripubertară – Consecinţele metabolice şi asupra hormonilor sexuali* – Al III-lea Congres Naţional de Ginecologie Endocrinologică, Braşov, 24-26 mai 2007, pg.188-191.
418. VÂRTEJ I., VÂRTEJ P. – *Necesarul de levotiroxină în sarcină la femeile cu hipotiroidism* – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg.226-227.
419. VÂRTEJ IOANA, VÂRTEJ P. – *Thyroid autoimmune disorders – evolution of thyroid function in pregnant women* – 33rd Annual Meeting of the European Thyroid Association, sept. 20-24. 2008, 9 – Thessaloniki, Greece.
420. VÂRTEJ, IOANA, POIANA, CĂTĂLINA, VÂRTEJ, P. – *Evaluation of osteoporotic fracture risk with quantitative ultrasound bone densitometry in women after hysterectomy.* The 5th Athens Congress on Woman's health and Disease Gynecologic and Reproductive ISSUES – Athens, Greece, 26-29 sept.2002.
421. VÂRTEJ, P. – *Fiziologia lactaţiei.* Obst. şi Ginec., 1976, 1, 73-84.
422. VÂRTEJ, P. – *Ginecologie*, Bucureşti, Ed. All, 2002, Ed. a II-a.
423. VÂRTEJ, P. – *Obstetrica fiziologică şi patologică*, Bucureşti, Ed. All, 1997.
424. VÂRTEJ, P., ANCA, FL., et al. – *The hormone replacement therapy in women treated for genito-mammarian cancer.* Gynecological Endocrinology, 1996, vol. 10, suppl. nr. 4, pg. 257.
425. VÂRTEJ, P., BADEA, MIHAELA şi colab. -*Female genito-mammarian cancer in young women. Approach and quality of live*. European Journal of Gynecological Oncology, 1998, vol. XIX, 1, 87-90.
426. VÂRTEJ, P., GAFAR, M., PANAITE, HENRIETTE., VÂRTEJ, ANCA – *Afecţiunile buco-dentare şi sarcina.* Bucureşti, Ed. All, 1998.
427. VÂRTEJ, P., GRIGORIU, CORINA, CÂMPEAN, D., VÂRTEJ, IOANA. – *Declanşarea travaliului*. Congresul Naţional de Obst. şi Ginec., Bucureşti, 19—23 oct.2003, pg. 35-36.
428. VÂRTEJ, P., GRIGORIU, CORINA., VÂRTEJ, IOANA. – *Clinical implications of blood pressure variability in pregnancy.*Gynecological Endocrinology, 1999, vol. 13, suppl. nr. 2, pg. 94.
429. VÂRTEJ, P., VÂRTEJ, IOANA – *Locul ginecologiei în contextul medicinei moderne*. Infomedica, 1999, nr. 2 (5), pg. 1-2.(Editorial).
430. VÂRTEJ, P., VÂRTEJ, IOANA şi colab. – *Pathophysiological aspects of amenorrhea in anorexia nervosa*-Gynecol.Endocrinol, 2002, vol. 16, supl. 1, pg. 10.
431. VENN, A. et al. – *Breast and ovarian cancer incidence after infertility and in vitro fertilisation*, Lancet, 1995, 346, 995-1000.
432. VENTURINI, P.L. et al. – *The Biological Basis of medical treatment of endometriosis*. Gynecological Endocrinology, 1995, vol. 9, nr. 3, pg. 259-287.
433. VINA J. – Estrogen, Ageing and Longevity – The 2nd World Congress on Gender Specific Medicine And Ageing, Roma, 2007, March 8-11, pg. A10.
434. VINTI, I. – *Sfaturi pentru tinerii căsătoriţi*. Bucureşti, Ed. Medicală, 1975.
435. VISER M., COELINGH BENNINK H. – *Esterol: a new estrogen on the pill*, Eur. J. Contracept Reprod. Health Care – 2008, 13, supp 2; 17.
436. VLĂDĂREANU R. şi colab. – *Actualităţi de diagnostic şi tratament în boala trofoblastică gestaţională* – Al III-lea Congres Naţional de Ginecologie Endocrinologică, Braşov, 24-26 mai 2007, pg. 114-127.
437. VLĂDĂREANU R. şi colab. – Actualităţi în diagnosticul şi tratamentul endometriozei – Al IV-lea Congres al Societăţii Române de Ginecologie Endocrinologică, Sinaia, 7-9 mai 2009, pg. 65.
438. VLĂDĂREANU R. – *Progrese în Obstetrică şi Ginecologie*, Bucureşti, Ed. Universitară Carol Davila, 2002.
439. VOICULEŢ, N. – *Apoptoza – un nou tip de moarte celulară*. In: Aspecte de Patologie Celulară Comparată; 1997, vol. I, pg. 168-176.
440. WAHERSICH, J.et al. – *The value of the pronostic factors in ovarian granulosa cell tumors*. European J. of Gynecological Oncology, 1998, vol. XIX., 1, pg. 69-72.

Scanned with OKEN Scanner

GINECOLOGIE ENDOCRINOLOGICĂ

Lucrarea *Ginecologie endocrinologică* este o premieră în literatura medicală românească, fiind adusă la zi cu ultimele achiziții științifice în domeniu. Este structurată în opt mari capitole, în care se regăsesc aspecte de mare actualitate cu implicații practice: biologia moleculară și apoptoza, fiziologia și fiziopatologia etapelor biologice din viața sexuală a femeii, procrearea asistată medical, bioritmurile în reproducerea umană etc. La sfârșitul lucrării este inserat și un capitol privind tratamentul hormonal în ginecologie, un veritabil ghid terapeutic de mare utilitate pentru medicii practicieni. Reeditarea tratatului a fost impusă de explozia informațională actuală, toate capitolele fiind revizuite și completate cu ultimele informații științifice din literatura de specialitate.

Lucrarea se adresează medicilor ginecologi și endocrinologi, și, în egală măsură, medicilor rezidenți și studenților în medicină.

Prof. univ. dr. Petrache Vârtej este medic primar la Clinica de Obstetrică și Ginecologie a Spitalului Universitar de Urgență, București, și autor (sau coautor) a 16 monografii și peste 350 de lucrări științifice. Ca o recunoaștere a meritelor sale în activitatea de cercetare științifică a fost ales membru în numeroase societăți medicale internaționale de prestigiu (Academia Internațională de Reproducere Umană, Societatea Internațională de Ginecologie Endocrinologică, Societatea Europeană de Ginecologie etc.). De asemenea, este președintele Societății Române de Ginecologie Endocrinologică, vicepreședintele Asociației de Medicină Perinatală din România și al Societății de Ginecologie Oncologică din România, precum și membru titular al Academiei de Științe Medicale din România.

Dr. Ioana Vîrtej este cadru didactic asociat la Clinica de Endocrinologie a Spitalului Universitar Elias, București. Este medic primar endocrinolog, doctor în științe medicale, membru al Societății Române de Ginecologie Endocrinologică, fiind coautor a trei monografii și autor și coautor a peste 90 de lucrări științifice.

Conf. dr. Cătălina Poiană este medic primar endocrinolog la Institutul de Endocrinologie "C. I. Parhon", doctor în științe medicale, membru titular (Felow) în Colegiul American de Endocrinologie, profesor asociat (Full Faculty) pentru cursurile internaționale de Densitometrie Clinică (ISCD). Este autor și coautor a 230 de lucrări științifice, precum și a 9 valoroase monografii de specialitate. Este membru al Societății Române de Endocrinologie, Societății Române de Psihoneuroendocrinologie, European Society of Endocrinology, American Association of Clinical Endocrinologysts, The North American Menopause Society.

www.all.ro

ISBN 978-973-571-956-2

9 789735 719562

Scanned with OKEN Scanner